"十二五"普通高等教育本科国家级规划教材

卫生部"十二五"规划教材

全国高等医药教材建设研究会"十二五"规划教材

全国高等学校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

传染病学

Infectious Diseases

第8版

主 审 杨绍基

主 编 李兰娟 任 红

副主编 高志良 牛俊奇

人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

网络增值服务

ONLINE SERVICES

"十二五"普通高等教育本科国家级规划教材

卫生部"十二五"规划教材
全国高等医药教材建设研究会"十二五"规划教材
全国高等学校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

传染病学

Infectious Diseases

第8版

主　审　杨绍基

主　编　李兰娟　任　红

副主编　高志良　牛俊奇

编　者（以姓氏笔画为序）

马伟杭（浙江大学）
王贵强（北京大学）
韦　嘉（昆明医科大学）
牛俊奇（吉林大学）
宁　琴（华中科技大学）
任　红（重庆医科大学）
刘　沛（中国医科大学）
阮　冰（浙江大学）
李　刚（中山大学）
李用国（哈尔滨医科大学）
李兰娟（浙江大学）
李家斌（安徽医科大学）
肖永红（浙江大学）
陈士俊（山东大学）
武淑环（郑州大学）
周　智（重庆医科大学）
赵志新（中山大学）
赵英仁（西安交通大学）
施光峰（上海复旦大学）
高志良（中山大学）
唐　红（四川大学）
龚国忠（中南大学）
盛吉芳（浙江大学）
谢　青（上海交通大学）
窦晓光（中国医科大学）
魏　来（北京大学）

学术秘书　阮　冰（浙江大学）

人民卫生出版社

图书在版编目（CIP）数据

传染病学 / 李兰娟，任红主编．—8 版．—北京：人民卫生出版社，2013

ISBN 978-7-117-17120-5

Ⅰ. ①传… Ⅱ. ①李…②任… Ⅲ. ①传染病学－医学院校－教材 Ⅳ. ①R51

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2013）第 070830 号

传 染 病 学
第 8 版

主　　编：李兰娟　任　红
出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）
地　　址：北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮　　编：100021
E - mail：pmph @ pmph.com
购书热线：010-59787592　010-59787584　010-65264830
印　　刷：北京市安泰印刷厂
经　　销：新华书店
开　　本：850×1168　1/16　　印张：28
字　　数：771 千字
版　　次：1980 年 5 月第 1 版　2013 年 3 月第 8 版
　　　　　2013 年 3 月第 8 版第 1 次印刷（总第 58 次印刷）
标准书号：ISBN 978-7-117-17120-5/R · 17121
定　　价：62.00 元

全国高等学校五年制本科临床医学专业
第八轮 规划教材修订说明

全国高等学校五年制本科临床医学专业卫生部规划教材自1978年第一轮出版至今已有35年的历史。几十年来，在教育部、卫生部的领导和支持下，以裘法祖、吴阶平、吴孟超、陈灏珠等院士为代表的我国几代德高望重、有丰富的临床和教学经验、有高度责任感和敬业精神的国内外著名院士、专家、医学家、教育家参与了本套教材的创建和每一轮教材的修订工作，使我国的五年制本科临床医学教材从无到有、从少到多、从多到精，不断丰富、完善与创新，形成了课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理、结构体系科学的由规划教材、配套教材、配套光盘、数字出版、网络增值服务组成的立体化教材格局。这套教材为我国千百万医学生的培养和成才提供了根本保障，为我国培养了一代又一代高水平、高素质的合格医学人才，为推动我国医疗卫生事业的改革和发展做出了历史性巨大贡献，并通过教材的创新建设和高质量发展，推动了我国高等医学本科教育的改革和发展，促进了我国医药学相关学科或领域的教材建设和教育发展，走出了一条适合中国医药学教育和卫生事业发展实际的具有中国特色医药学教材建设和发展的道路，创建了中国特色医药学教育教材建设模式。老一辈医学教育家和科学家们亲切地称这套教材是中国医学教育的“干细胞”教材。

本套第八轮教材修订启动之时，正是全球医学教育百年反思之际，更是我国医疗卫生体制改革和医学教育改革全方位深入推进之时，教育部、卫生部共同召开了全国医学教育改革工作会议，启动了“5+3”为主体的临床医学教育综合改革，形成了以医改推动教改，教改服务医改的历史发展格局。人民卫生出版社和全国高等医药教材建设研究会紧紧抓住医学教育综合改革的历史发展机遇期，以全国高等学校五年制本科临床医学专业第八轮规划教材全面启动为契机，以规划教材创新建设，全面推进国家级规划教材建设工作，服务于医改和教改。

第八轮教材的修订原则是积极贯彻落实教育部、卫生部关于实施临床医学教育综合改革的意见，努力优化人才培养结构，坚持以需求为导向，构建发展以“5+3”模式为主体的临床医学人才培养体系；改革课程体系、教学内容、教学方法和评价考核办法；将医德教育贯穿于医学教育的全过程，强化临床实践教学，采取多种措施，切实落实好“早临床、多临床、反复临床”的要求，提高医学生的临床实践能力。

在全国医学教育综合改革精神鼓舞下和老一辈医学家奉献精神的感召下，全国一大批临床教学、科研、医疗第一线的中青年专家、学者、教授继承和发扬了老一辈的优秀传统，以严谨治学的科学态度和无私奉献的敬业精神，积极参与第八轮教材的修订和建设工作，紧密结合五年制临床医学专业培养目标、高等医学教育教学改革的需要和医药卫生行业人才的需求，借鉴国内外医学教育教学的经验和成果，不断创新编写思路和编写模式，不断完善表现形式和内容，不断提升编写水平和质量，已逐渐将每一部教材打造成了学科精品教材，使第八轮全套教材更加成熟、完善和科学，从而构建了适合“5+3”为主体的医学教育综合改革需要和卓越临床医师培养需求的教材体系，推动了适合中国国情的五年制本科临床医学专业课程体系的建设

本次修订和编写特点如下：

1. 教材编写修订工作是在教育部、卫生部的领导和支持下，按照"5+3"为主体的临床医学教育综合改革的时间表、路线图和施工图进行顶层设计，由全国高等医药教材建设研究会规划，全国临床医学专业教材评审委员会审定，院士、专家把关，全国各医学院校知名专家、教授编写，人民卫生出版社高质量精品出版。

2. 教材编写修订工作是根据教育部培养目标、卫生部行业要求、社会用人需求，在全国进行科学调研的基础上，借鉴国内外医学人才培养模式和教材建设经验，充分研究论证本专业人才素质要求、学科体系构成、课程体系设计和教材体系规划后，科学进行的。

3. 在全国广泛、深入调研的基础上，总结和汲取了前七轮教材的编写经验和成果，尤其是对一些不足之处进行了大量的修改和完善，并在充分体现科学性、权威性的基础上，更考虑其全国范围的代表性和适用性。

4. 教材编写修订工作着力进行课程体系的优化改革和教材体系的建设创新——科学整合课程、淡化学科意识、实现整体优化、注重系统科学、保证点面结合。继续坚持"三基、五性、三特定"的教材编写原则，以确保教材质量。

5. 为配合教学改革的需要、减轻学生负担和体现"干细胞"教材特色，全套教材精炼文字、压缩字数，注重提高内容质量，并根据学科需要，采用大16开国际开本，双色或彩色印刷，以提高印装质量和可读性。同时，在每一页都增加了留白，便于学生记录和标记书中重点知识。

6. 为满足教学资源的多样化需求，实现教材系列化、立体化和数字化建设，大部分教材配有配套教材和数字出版的教学资料，并实现了全套教材的网络增值服务，方便老师教学和学生自主学习，实现了数字化资源共享。

第八轮教材共有53种，其中新增2种，即《医患沟通》和《肿瘤学概论》；更名1种，即《急诊医学》更名为《急诊与灾难医学》；合并2种，即《生物化学》与《医学分子生物学》合并为《生物化学与分子生物学》。全套教材均为**"十二五"普通高等教育本科国家级规划教材**（除《肿瘤学概论》外）和**卫生部"十二五"规划教材**，于2013年6月全部出版发行。

本套教材是在我国医学教育综合改革，构建"5+3"为主体的临床医学人才培养体系背景下组织编写的，希望全国各广大院校在使用过程中能够多提供宝贵意见，反馈使用信息，以逐步修改和完善教材内容，提高教材质量，为第九轮教材的修订工作建言献策。

全国高等学校五年制本科临床医学专业
第八轮 教材目录

	书名	版次		主编		副主编
1.	医用高等数学	第6版	主编	张选群	副主编	马建忠 吕　丹 刘春扬
2.	医学物理学	第8版	主编	王　磊 冀　敏	副主编	李晓春 吴明海
3.	基础化学	第8版	主编	魏祖期 刘德育	副主编	李雪华 陈朝军
4.	有机化学	第8版	主编	陆　阳 刘俊义	副主编	叶　玲 邓　健
5.	医学生物学	第8版	主编	傅松滨	副主编	王培林 刘　佳
6.	系统解剖学	第8版	主编	柏树令 应大君	副主编	丁文龙 刘学政 孙晋浩
7.	局部解剖学	第8版	主编	刘树伟 李瑞锡	副主编	张绍祥 羊惠君
8.	组织学与胚胎学	第8版	主编	邹仲之 李继承	副主编	曾园山 周　莉
9.	生物化学与分子生物学	第8版	主编	查锡良 药立波	副主编	周春燕 冯作化 方定志 何凤田
10.	生理学	第8版	主编	朱大年 王庭槐	副主编	罗自强 管又飞 金学隆
11.	医学微生物学	第8版	主编	李　凡 徐志凯	副主编	黄　敏 郭晓奎
12.	人体寄生虫学	第8版	主编	诸欣平 苏　川	副主编	吴忠道 李朝品
13.	医学免疫学	第6版	主编	曹雪涛	副主编	熊思东 姚　智
14.	病理学	第8版	主编	李玉林	副主编	文继舫 唐建武 来茂德 步　宏
15.	病理生理学	第8版	主编	王建枝 殷莲华	副主编	吴立玲 孙连坤 李文斌
16.	药理学	第8版	主编	杨宝峰	副主编	苏定冯
17.	医学心理学	第6版	主编	姚树桥 杨彦春	副主编	杨艳杰 潘　芳 赵旭东
18.	法医学	第6版	主编	王保捷 侯一平	副主编	丛　斌 赵子琴
19.	诊断学	第8版	主编	万学红 卢雪峰	副主编	刘成玉 胡申江 康熙雄 杨　炯
20.	医学影像学	第7版	主编	白人驹 徐　克	副主编	韩　萍 龚启勇 张雪林 王　滨
21.	内科学	第8版	主编	葛均波 徐永健	副主编	梅长林 唐承薇 王　辰 周　晋
22.	外科学	第8版	主编	陈孝平 汪建平	副主编	秦新裕 刘玉村 张英泽
23.	妇产科学	第8版	主编	谢　幸 苟文丽	副主编	林仲秋 狄　文 马　丁 孔北华
24.	儿科学	第8版	主编	王卫平	副主编	毛　萌 李廷玉 申昆玲 常立文
25.	神经病学	第7版	主编	贾建平 陈生弟	副主编	崔丽英 王　伟
26.	精神病学	第7版	主编	郝　伟 于　欣	副主编	许　毅 吴爱勤 李　涛 刘金同

序号	书名	版次	主编	副主编
27.	传染病学	第 8 版	主编 李兰娟 任 红	副主编 高志良 牛俊奇
28.	眼科学	第 8 版	主编 赵堪兴 杨培增	副主编 瞿 佳 姚 克
29.	耳鼻咽喉头颈外科学	第 8 版	主编 田勇泉	副主编 韩东一 迟放鲁 孙爱华
30.	口腔科学	第 8 版	主编 张志愿 俞光岩	副主编 凌均棨 杨丕山
31.	皮肤性病学	第 8 版	主编 张学军	副主编 陆洪光 高兴华
32.	核医学	第 8 版	主编 李少林 王荣福	副主编 张永学 匡安仁
33.	流行病学	第 8 版	主编 沈洪兵 齐秀英	副主编 刘 民 叶冬青
34.	卫生学	第 8 版	主编 朱启星	副主编 牛 侨 吴小南
35.	预防医学	第 6 版	主编 傅 华	副主编 段广才 黄国伟
36.	中医学	第 8 版	主编 高鹏翔	副主编 卜 平 陈金水 陈利国
37.	医学计算机应用	第 5 版	主编 袁同山 阳小华	副主编 白宝钢
38.	体育	第 5 版	主编 裴海泓	副主编 程 鹏
39.	医学细胞生物学	第 5 版	主编 陈誉华	副主编 杨 恬 刘艳平
40.	医学遗传学	第 6 版	主编 左 伋	副主编 顾鸣敏 张咸宁
41.	临床药理学	第 5 版	主编 李 俊	副主编 刘克辛 袁 洪
42.	医学统计学	第 6 版	主编 李 康 贺 佳	副主编 杨土保 马 骏
43.	医学伦理学	第 4 版	主编 孙福川 王明旭	副主编 陈晓阳 宫福清
44.	临床流行病学与循证医学	第 4 版	主编 刘续宝 王素萍	副主编 孙业桓 时景璞
45.	康复医学	第 5 版	主编 黄晓琳 燕铁斌	副主编 王宁华 励建安
46.	医学文献检索与论文写作	第 4 版	主编 郭继军	副主编 马 路 张 帆
47.	卫生法	第 4 版	主编 汪建荣	副主编 达庆东 田 侃
48.	医学导论	第 4 版	主编 马建辉 闻德亮	副主编 肖海鹏 郭永松 曹德品
49.	全科医学概论	第 4 版	主编 祝墡珠	副主编 胡传来 路孝琴
50.	麻醉学	第 3 版	主编 杨拔贤 李文志	副主编 刘 进 姚尚龙 郭曲练 邓小明
51.	急诊与灾难医学	第 2 版	主编 沈 洪 刘中民	副主编 王育珊 周荣斌 于学忠
52.	医患沟通		主编 王锦帆 尹 梅	副主编 唐宏宇 赵明杰
53.	肿瘤学概论		主编 王冠军 赫 捷	副主编 张清媛 李 薇 周云峰

第六届全国高等学校五年制本科临床医学专业
教材评审委员会名单

序　言

高水平、高质量的医学教育既是办好人民满意教育的重要组成部分，也是医疗卫生事业改革发展的重要支撑。随着我国医药卫生体制改革的不断深入，对高等医学教育改革也提出了更高的要求。如何培养适应国家需要、人民满意的高质量、高水平医学人才是当前医学教育的首要任务。为此，在"十二五"开局之年，教育部和卫生部共同组织实施了医学教育综合改革。

医学教育综合改革要求我们深入贯彻落实教育规划纲要和医药卫生体制改革的意见，遵循医学教育规律，以改革创新为动力，着力于医学教育发展与医药卫生事业发展的紧密结合，着力于人才培养模式和体制、机制的重点突破，着力于医学生职业道德和临床实践能力的显著提升，着力于医学教育质量保障体系的明显加强，从而全面提高医学人才培养质量，为发展医药卫生事业和提高人民健康水平提供坚实的人才保障。

教材建设在提高人才培养质量中发挥着重要的基础性作用，对此教育部一直高度重视，要求以教材建设为抓手，推动医学课程和教学方法改革。一本好的教材，给医学生以正确的引导，给临床医生以正确的指导。人民卫生出版社作为国家级优秀出版单位，承担了大量教材的规划和出版工作，形成了课程种类齐全、学科体系合理、配套服务全面的教材出版模式。尤其是在以吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠等院士为代表的老一辈医学大家的付出和带领下，在一大批医学教育精英的努力和参与下，其出版的五年制本科临床医学专业规划教材为我国医学界培养了一代又一代优秀的医药学人才，为推动我国医疗卫生事业的改革和发展做出了巨大的历史贡献。

此次第八轮五年制本科临床医学专业规划教材的修订工作是在贯彻党的十八大关于"深化教育领域综合改革"精神的背景下，在落实卫生部、教育部联合下发的《关于实施临床医学教育综合改革的若干意见》的基础上启动的。修订工作贯穿了医学教育综合改革的要求，特别是注重将医德教育贯穿于医学教育的全过程，增加了《医患沟通》一书，同时强化临床实践教学，配套编写了相关的实践指导，以提高医学生的临床实践能力。

我们相信，在教育、卫生系统的通力合作下，在广大医学教育工作者的大力支持和参与下，第八轮五年制本科临床医学专业规划教材的修订出版对推动医学教育综合改革，提高医学人才培养质量将产生积极的推动作用。

教育部部长助理

林蕙青

2013年3月

主审简介



杨绍基

1944年5月生，广东人，教授、博士生导师。

从事传染病学医教研工作38年，对传染病防治，特别是对寄生虫病、病毒性肝炎的诊断与治疗有深入的研究。已发表医学科研论文61篇；参编医学教材与专著24本，主编全国高等学校五年制本科临床医学专业教材《传染病学》第7版、八年制临床医学专业规划教材《传染病学》。

主编简介



李兰娟

中国工程院院士，1947年9月出生于浙江绍兴。现为传染病诊治国家重点实验室主任，兼任教育部生物与医学学部主任，中华医学会副会长、感染病学分会主任委员，中国生物医学工程学会副理事长，中国卫生信息协会副会长，中华预防医学会微生态学分会主任委员，全国人工肝培训基地主任，国际血液净化学会理事；《传染病学》国家精品课程负责人；《中华临床感染病杂志》、《中国微生态学杂志》、《浙江医学》主编等。

从事传染病临床、科研和教学工作40年，是我国著名的传染病学家。作为我国人工肝的开拓者，创建独特有效的李氏人工肝系统治疗重型肝炎获得重大突破。首次提出感染微生态学理论，从微生态的角度审视感染的发生、发展和结局，为感染防治提供了崭新的思路。承担了国家“863”、“973”、“十五”攻关、国家科学基金重点项目等课题10余项。发表论文400余篇，其中SCI收录130余篇，授权发明专利20项。以第一完成人获得国家科技进步二等奖2项，省科技进步一等奖5项。主编卫生部全国高等学校医学研究生规划教材《传染病学》（人民卫生出版社）、教育部全国高等学校医学规划教材《传染病学》第1、2版（高等教育出版社，获教育部普通高等教育精品教材）、我国首部《人工肝脏》、《感染微生态学》等教材专著共27部。



任　红

1960年5月生，教授，博士生导师。目前是国家重点学科重庆医科大学内科学（传染病学）学科带头人，国家教育部长江学者及创新团队带头人，中华医学会肝脏病专委会副主任委员兼肝炎学组组长，《中华肝脏病杂志》总编辑，全国高等学校规划教材《传染病学》第7、8版主编，《传染病学》国家级精品课程负责人。国家教育部感染性疾病分子生物学重点实验室主任，重庆医科大学附属第二医院院长，重庆医科大学病毒性肝炎研究所所长。

主要研究方向是慢性乙肝的自然史及长期临床转归，乙型肝炎免疫发病机制及乙肝和丙肝抗病毒治疗研究。近年来在国际杂志发表20多篇学术论文。承担了国家“863”、“973”、国家自然科学基金重点项目及牵头“十一五”“重大传染病防治”专项“慢性乙肝长期临床转归研究”项目等课题10余项。曾先后获得国家科技进步三等奖1项，四川省科技进步一等奖1项，四川省科技进步二等奖2项，卫生部科技进步三等奖1项。获得“全国留学回国先进个人”、全国五一劳动奖章、“卫生部有突出贡献的中青年专家”、“首届重庆市十大杰出青年”称号。是国家首批“新世纪百千万人才工程”第一、二层次人选，国家教育部首批跨世纪优秀人才。

副主编简介



高志良

1962年6月生，辽宁人，医学博士，教授、主任医师、博士生导师。现任中山大学传染病学教研室主任、肝脏病医院副院长、感染科主任；中国医师协会感染科医师分会副会长，中华医学会感染病学分会委员，广东省医师协会感染科医师分会主任委员。

从事传染病学医教研工作20余年，对传染病的防治，特别是病毒性肝炎的诊断与治疗有深入的研究。近年获省级以上科研课题10余项，省部级科技进步奖6项，发表论文100余篇；主编全国高等学校五年制本科临床医学专业教材《传染病学》第7版配套教材《丙型病毒性肝炎》，副主编全国高等学校五年制本科临床医学专业教材《传染病学》第7版。



牛俊奇

1958年3月生于长春，吉林大学第一医院副院长，吉大一院转化医学研究院副院长，吉林省肝病研究所所长，吉大一院肝病科主任，吉大一院临床流行病学研究室主任，吉大一院国家临床药理机构主任。主任医师、教授，博士生导师，国务院特殊津贴获得者，中国科学院上海巴斯德研究所客座教授，《临床肝胆病杂志》主编，吉林省肝病学会主任委员，吉林省传染病学会名誉主任委员。从事传染病肝病教学、科研和临床工作30年。曾在*Hepatology*等国际知名杂志发表文章30余篇，曾获吉林省科技进步二等奖两次。

前 言

随着现代医学的飞速发展和高等教育改革的进一步深入，医学教材的定期修订已经成为时代的需要。因此，临床医学专业5年制本科规划教材《传染病学》的再版修订工作也于2012年5月正式启动。

第8版《传染病学》教材定位于医学教育的主体——5年制本科教育，目标是培养医学生传染病学的理论知识和初步临床实践，为日后临床工作和继续深造打下一个良好的基础。同时教材也力求对应国家执业医师资格考试的要求，为医学生们成长为合格的临床医师提供学习内容。第8版《传染病学》传承第7版教材精髓，在编写的过程中，坚持贯彻"三基（基本理论、基本知识、基本技能）、五性（思想性、科学性、启发性、先进性、适用性）和三特定（特定对象、特定要求、特定限制）"的原则，先扼要介绍传染病学总论，包括感染与免疫、传染病的发病机制、流行过程、特征、诊断、治疗及预防等内容，进而按章节分述我国常见传染病的病原学、发病机制、临床表现、诊断及治疗等方面内容。

第8版《传染病学》在第7版教材基础上，关注学科进展以及近年来传染病疾病谱的变化，对教材内容进行了适当的调整和更新。第一，在部分章节中删除若干不再重要或不太正确的内容，补充近年已经公认的新进展、新观点、新成就，包括"慢性乙型肝炎防治方案（2010年版）"、"国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册（第三版）"中的许多重大研究进展。第二，增加了近年发现的一些新的对人类健康构成威胁的传染病和感染性疾病，包括甲型H1N1流感、手足口病、人无形体病、新型布尼亚病毒感染，同时增加若干仍在流行的传染病和感染性疾病，包括曲霉病、肺孢子菌病、梅毒。第三，扼要介绍了感染微生态学、人工肝脏等新理论、新技术，同时增加了感染性发热的诊断思维等临床实践相关内容，旨在帮助医学生早期接触临床，及早建立传染病诊治正确的逻辑思维，提高解决临床实际问题的能力。因此，第8版《传染病学》教材不仅反映了当前传染病的流行特点及疾病谱变化，使医学生能够充分了解和掌握目前常见传染病的基本知识和基本技能；同时反映了当代社会医学模式的转变，引导医学生注重厚基础、宽口径、多学科潜能的素质培养，以迎合临床医学教育从技术至上走向人文关怀这一发展趋势。

在教材编写过程中，浙江大学附属第一医院领导给予了充分的支持，各兄弟院校提供了热情的帮助，在此表示诚挚的感谢。本版教材除了各位编委的辛勤劳动外，还得到了全国不少医院感染科医师及研究生的认真参与，他们抱着高度负责的态度，指出了上一版教材的不足之处，并在本版教材最后加工和审定过程中，逐字逐句进行阅读、校对和修正，在此表示诚挚的感谢。

本版教材的编写由于时间仓促以及编写人员的水平所限，不妥和错误之处难免，恳请使用本版教材的教师、医学生和临床医师们提出宝贵的意见和建议，以便再版时修正。

李兰娟

2013年3月

目　录

第一章 总　　论

传染病(communicable diseases)是指由病原微生物，如朊粒(prion)、病毒(virus)、衣原体(chlamydia)、立克次体(rickettsia)、支原体(mycoplasma)、细菌(bacteria)、真菌(fungus)、螺旋体(spirochete)和寄生虫(parasite)，如原虫(protozoa)、蠕虫(helminth)、医学昆虫(medical insect)感染人体后产生的有传染性、在一定条件下可造成流行的疾病。感染性疾病(infectious diseases)是指由病原体感染所致的疾病，包括传染病和非传染性感染性疾病。

传染病学是一门研究各种传染病在人体内外发生、发展、传播、诊断、治疗和预防规律的学科。其重点在于研究各种传染病的临床表现、诊断依据、鉴别诊断、治疗方法和预防措施，以求达到治病救人、防治结合的目的。

传染病学与其他学科有密切联系，其基础学科和相关学科包括微生物学、分子生物学、免疫学、人体寄生虫学、流行病学、病理学、药理学和诊断学等。掌握这些学科的基本知识、基本理论和基本技能对学好传染病学起着非常重要的作用。

历史上传染病曾对人类造成很大的灾难。新中国成立前，卫生条件落后，医药水平低下，鼠疫、霍乱、天花、疟疾、血吸虫病和黑热病等广泛流行，使广大民众贫病交加。新中国成立后，在"预防为主、防治结合"的卫生方针指引下，围生期保健工作不断加强，免疫接种覆盖率逐年提高，天花得到消灭，脊髓灰质炎、乙型脑炎、麻疹、白喉、百日咳和新生儿破伤风等的发病率也明显下降，其中脊髓灰质炎已接近被消灭。

在我国，虽然传染病已不再是引起死亡的首要原因，但是有些传染病，如病毒性肝炎、肾综合征出血热、狂犬病、结核病和感染性腹泻等仍然广泛存在，对人民健康危害很大。而且，新发传染病包括变异病原体感染多次出现流行，如传染性非典型肺炎及甲型 H_1N_1 流感的肆虐，国外流行的传染病亦有可能传入我国，因此，对传染病的防治研究仍需加强。传染病研究一直是国家科研基金和药物开发的重点领域。

祖国医学对传染病的防治有丰富的经验，深入发掘和发展祖国医学研究将对中西结合防治传染病发挥重要作用。

第一节　感染与免疫

一、感染的概念

感染(infection)是病原体和人体之间相互作用、相互斗争的过程。引起感染的病原体可来自宿主体外，也可来自宿主体内。来自宿主体外病原体引起的感染称为传染，传染主要指病原体通过一定方式从一个宿主个体到另一个宿主个体的感染。构成传染和感染过程必须具备三个因素，即病原体、人体和它们所处的环境，三者之间此消彼长。在漫长的生物进化过程中，病原体与宿主形成了相互依存、相互斗争的关系。有些微生物、寄生虫与人体宿主之间达到了互相适应、互不损害对方的共生状态(commensalism)，如肠道中的大肠埃希菌和某些真菌。但是，这种平衡是相对的，当某些因素导致宿主的免疫功能受损(如应用大剂量皮质激素或抗肿瘤药物、放射治疗及艾滋病等)，或大量应用抗菌药物引起的菌群失调症(dysbacteriosis)，或机械损伤使寄生物离开其固有的寄生部位而到达其他寄生部位(如大肠埃希菌进入泌尿道或呼吸道)，平衡就不复存在而引起宿主损伤，这种情况称为机会性感染(opportunistic infection)。这些共生菌

笔记

在特定条件下可以成为致病菌，称为条件致病菌（conditional pathogen）。在病原体与宿主的相互斗争过程中，宿主逐步形成了特异的免疫防御机制。

20 世纪 70 年代以来，相继出现一些新的病原体，如人免疫缺陷病毒（HIV）、SARS 相关冠状病毒（SARS-CoV）、甲型 H_1N_1 流感病毒等，分别引起艾滋病、传染性非典型肺炎、甲型 H_1N_1 流感等"新发突发传染病"；一些已经被控制的传染病，如性病、登革热、结核病等，由于种种原因又在局部地区流行，即所谓的"再现传染病"。广谱抗生素的滥用诱发葡萄球菌、肺炎链球菌等病原菌发生耐药基因突变，引起难治性耐药菌株感染。

临床上可碰到多种形式的感染情况。人体初次被某种病原体感染称为首发感染（primary infection）。有些传染病很少出现再次感染，如麻疹、水痘、流行性腮腺炎等。人体在被某种病原体感染的基础上再次被同一种病原体感染称为重复感染（re-infection），较常见于疟疾、血吸虫病和钩虫病等。人体同时被两种或两种以上的病原体感染称为混合感染（co-infection），这种情况临床上较为少见。人体在某种病原体感染的基础上再被另外的病原体感染称为重叠感染（super infection），这种情况临床上较为多见，如慢性乙型肝炎病毒感染重叠戊型肝炎病毒感染。在重叠感染中，发生于原发感染后的其他病原体感染称为继发性感染（secondary infection），如病毒性肝炎继发细菌、真菌感染。此外，住院患者在医院内获得的感染称为医院获得性感染（hospital acquired infection），即医院感染（nosocomial infection），这类感染的来源不同，有医院内通过患者或医护人员直接或间接传播引起的交叉感染（cross infection）、患者自己体内正常菌群引发的自身感染或内源性感染（endogenous infection）以及诊疗过程中或因医疗器械消毒不严而造成的医源性感染（iatrogenic infection）等。医院感染包括在住院期间发生的感染和在医院内获得但在出院后发生的感染，但不包括入院前已开始或入院时已存在的感染，后者称为社区获得性感染（community acquired infection），指的是在医院外罹患的感染，包括具有明确潜伏期而在入院后平均潜伏期内发病的感染。

二、感染过程的表现

病原体通过各种途径进入人体后就开始了感染的过程。在一定的环境条件影响下，根据人体防御功能的强弱和病原体数量及毒力的强弱，感染过程可以出现五种不同的结局，即感染谱（infection spectrum）。这些表现可以移行或转化，呈现动态变化。

（一）清除病原体（elimination of pathogen）

病原体进入人体后，首先可被机体非特异性防御能力所清除，这种防御能力有皮肤和黏膜的屏障作用、胃酸的杀菌作用、正常体液的溶菌作用、组织内细胞的吞噬作用等。这些综合性的能力就是所谓人体的非特异性免疫，是人类在长期进化过程中，不断与病原生物斗争而逐渐形成的，并可遗传给后代。同时，亦可由事先存在于体内的特异性体液免疫与细胞免疫物质（特异性免疫球蛋白与细胞因子）将相应的病原体清除。特异性免疫功能（specific immunization）可通过疫苗接种或自然感染而获得主动免疫（active immunity），也可通过胎盘屏障从母体获得或注射免疫球蛋白而获得被动免疫（passive immunity）。

（二）隐性感染

隐性感染（covert infection）又称亚临床感染（sub-clinical infection），是指病原体侵入人体后，仅诱导机体产生特异性免疫应答，而不引起或只引起轻微的组织损伤，因而在临床上不显出任何症状、体征甚至生化改变，只能通过免疫学检查才能发现。在大多数病毒性传染病中，隐性感染是最常见的表现，其数量常远远超过显性感染（10 倍以上）。隐性感染过程结束以后，大多数人获得不同程度的特异性免疫，病原体被清除。少数人可转变为病原携带状态，病原体持续存在于体内，成为无症状携带者（asymptomatic carrier），如伤寒沙门菌、志贺菌和乙型肝炎病毒感染等。隐性感染在传染病流行期间，对防止流行的扩散有积极意义，因为隐性感染者的增多，人群

笔记

对某一种传染病的易感性就降低，该种传染病的发病率就下降。但另一方面，隐性感染者也可能处于病原携带状态，在传染病流行期间成为重要的传染源。

(三) 显性感染

显性感染(overt infection)又称临床感染(clinical infection)，是指病原体侵入人体后，不但诱导机体发生免疫应答，而且，通过病原体本身的作用或机体的变态反应，导致组织损伤，引起病理改变和临床表现。在大多数传染病中，显性感染只占全部受感染者的小部分。但在少数传染病中，如麻疹、水痘等，大多数感染者表现为显性感染。在同一种传染病，由于病原体致病力与人体抗病能力的差异，显性过程又可呈现轻、重型，与急、慢性等各种类型。有些传染病在显性感染过程结束后，病原体可被清除，感染者可获得较为稳固的免疫力，如麻疹、甲型肝炎和伤寒等，不易再受感染。但另有一些传染病病后的免疫力并不牢固，可以再受感染而发病，如细菌性痢疾、阿米巴痢疾等。小部分显性感染者亦可成为慢性病原携带者。

(四) 病原携带状态

病原携带状态(carrier state)是指病原体侵入人体后，可以停留在入侵部位或侵入较远的脏器继续生长、繁殖，而人体不出现任何的疾病状态，但能携带并排除病原体，成为传染病流行的传染源。这是在传染过程中人体防御能力与病原体处于相持状态的表现。按病原体的种类不同，病原携带者可分为带病毒者、带菌者或带虫者等。按其发生和持续时间的长短可分为潜伏期携带者、恢复期携带者或慢性携带者。一般而言，若其携带病原体的持续时间短于3个月，称为急性携带者；若长于3个月，则称为慢性携带者。对乙型肝炎病毒感染，超过6个月才算慢性携带者。所有病原携带者都有一个共同的特点，即无明显临床症状而携带病原体，因而，在许多传染病中，如伤寒、细菌性痢疾、霍乱、白喉、流行性脑脊髓膜炎和乙型肝炎等，成为重要的传染源。但并非所有传染病都有慢性病原携带者，如恙虫病、甲型病毒性肝炎、登革热和流行性感冒等，慢性病原携带者极为罕见。

(五) 潜伏性感染

潜伏性感染(latent infection)又称潜在性感染。病原体感染人体后，寄生于某些部位，由于机体免疫功能足以将病原体局限化而不引起显性感染，但又不足以将病原体清除时，病原体便可长期潜伏起来，待机体免疫功能下降时，则可引起显性感染。常见的潜伏性感染有单纯疱疹病毒、水痘病毒、疟原虫和结核杆菌等感染。潜伏性感染期间，病原体一般不排出体外，这是与病原携带状态不同之处。潜伏性感染并不是在每种传染病中都存在。

除清除病原体外，上述感染的四种表现形式在不同传染病中各有侧重，一般来说，隐性感染最常见，病原携带状态次之，显性感染所占比重最低，但一旦出现，则容易识别。而且，上述感染的五种表现形式不是一成不变的，在一定条件下可相互转变，同一种疾病的不同阶段可以有不同的表现形式。

三、感染过程中病原体的作用

病原体侵入人体后能否引起疾病，取决于病原体的致病能力(pathogenecity)和机体的免疫功能这两方面因素。致病能力包括以下几方面：

(一) 侵袭力

侵袭力(invasiveness)是指病原体侵入机体并在机体内生长、繁殖的能力。有些病原体可直接侵入人体，如钩端螺旋体、钩虫丝状蚴和血吸虫尾蚴等。有些病原体则需经消化道或呼吸道进入人体，先黏附于肠或支气管黏膜表面，再进一步侵入组织细胞，产生毒素，引起病变，如志贺菌、结核分枝杆菌等。病毒性病原体常通过与细胞表面的受体结合再进入细胞内。有些细菌的表面成分(如伤寒沙门菌的Vi抗原)有抑制吞噬作用的能力而促进病原体的扩散。引起腹泻的大肠埃希菌能表达受体和小肠细胞结合，称为定植因子(colonization factor)。有些病原体的侵袭

笔记

力较弱，需经伤口进入人体，如破伤风杆菌、狂犬病病毒等。

(二) 毒力

毒力(virulence)包括毒素和其他毒力因子。毒素包括外毒素(exotoxin)与内毒素(endotoxin)。前者以白喉杆菌、破伤风杆菌和霍乱弧菌为代表。后者以伤寒沙门菌、志贺菌为代表。外毒素通过与靶细胞的受体结合，进入细胞内而起作用。内毒素则通过激活单核 - 吞噬细胞、释放细胞因子而起作用。其他毒力因子有：穿透能力(钩虫丝状蚴)、侵袭能力(志贺菌)、溶组织能力(溶组织内阿米巴)等。许多细菌都能分泌抑制其他细菌生长的细菌素(bacteriocin)以利于本身生长、繁殖。

(三) 数量

在同一种传染病中，入侵病原体的数量(quantity)一般与致病能力成正比。然而，在不同的传染病中，能引起疾病的最低病原体数量可有较大差异，如伤寒需要 10 万个菌体，而细菌性痢疾仅为 10 个菌体。

(四) 变异性(variability)

病原体可因环境、药物或遗传等因素而发生变异。一般来说，在人工培养多次传代的环境下，可使病原体的致病力减弱，如用于结核病预防的卡介苗(Bacillus Calmette Guérin，BCG)；在宿主之间反复传播可使致病力增强，如肺鼠疫(pneumonic plague)。病原体的抗原变异可逃逸机体的特异性免疫作用而继续引起疾病或使疾病慢性化，如流行性感冒病毒、丙型肝炎病毒和人免疫缺陷病毒等。

四、感染过程中免疫应答的作用

机体的免疫应答对感染过程的表现和转归起着重要的作用。免疫应答可分为有利于机体抵抗病原体的保护性免疫应答和促进病理改变的变态反应两大类。保护性免疫应答又分为非特异性免疫(nonspecific immunity)应答和特异性免疫(specific immunity)应答两类，都有可能引起机体保护和病理损伤。变态反应都是特异性免疫应答。

(一) 非特异性免疫

非特异性免疫是机体对侵入病原体的一种清除机制。它不牵涉对抗原的识别和二次免疫应答的增强。

1. 天然屏障(natural barrier) 包括外部屏障，即皮肤、黏膜及其分泌物，如溶菌酶、气管黏膜上的纤毛等；以及内部屏障，如血脑屏障和胎盘屏障等。

2. 吞噬作用(phagocytosis) 单核 - 吞噬细胞系统包括血液中的游走大单核细胞，肝、脾、淋巴结、骨髓中固有的吞噬细胞和各种粒细胞(尤其是中性粒细胞)。它们都具有非特异性吞噬功能，可清除机体内的病原体。

3. 体液因子(humoral factors) 包括存在于体液中的补体、溶菌酶(lysozyme)、纤连蛋白(fibronectin)、各种细胞因子(cytokines)和细胞激素样肽类物质等。细胞因子主要是由单核 - 吞噬细胞(mononuclear phagocyte)和淋巴细胞被激活后释放的一类有生物活性的肽类物质。这些体液因子能直接或通过免疫调节作用而清除病原体。与非特异性免疫应答有关的细胞因子有白细胞介素(interleukin)、α- 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α，TNF-α)、γ- 干扰素(interferon-γ，IFN-γ)、粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor，GM-CSF)等。

(二) 特异性免疫

特异性免疫是指由于对抗原特异性识别而产生的免疫。由于不同病原体所具有的抗原绝大多数是不相同的，故特异性免疫通常只针对一种病原体。感染后免疫都是特异性免疫，而且是主动免疫，通过细胞免疫(cell-mediated immunity)和体液免疫(humoral immunity)的相互作用而产生免疫应答，分别由 T 淋巴细胞与 B 淋巴细胞介导。

笔记

1. 细胞免疫 致敏T细胞与相应抗原再次相遇时，通过细胞毒性淋巴因子来杀伤病原体及其所寄生的细胞。对细胞内寄生病原体的清除作用，细胞免疫起重要作用。T细胞还具有调节体液免疫的功能。

2. 体液免疫 致敏B细胞受抗原刺激后，即转化为浆细胞并产生能与相应抗原结合的抗体，即免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）。不同的抗原可诱发不同的免疫应答，因而抗体又可分为抗毒素、抗菌性抗体、中和抗体及调理素（opsonin）等，可促进细胞吞噬功能、清除病原体。抗体主要作用于细胞外的微生物。在化学结构上Ig可分为5类，即IgG、IgA、IgM、IgD和IgE，各具不同功能。在感染过程中IgM首先出现，但持续时间不长，是近期感染的标志。IgG随后出现，并持续较长时期。IgA主要是呼吸道和消化道黏膜上的局部抗体。IgE则主要作用于入侵的原虫和蠕虫。

第二节 传染病的发病机制

一、传染病的发生与发展

传染病的发生与发展都有一个共同的特征，就是疾病发展的阶段性。发病机制中的阶段性与临床表现的阶段性大多数是互相吻合的，但有时并不完全一致，例如，在伤寒第一次菌血症时还未出现症状，第四周体温下降时肠壁溃疡尚未完全愈合。

（一）入侵部位

病原体的入侵部位（position of invasion）与发病机制有密切关系，入侵部位适当，病原体才能定植、生长、繁殖及引起病变。如志贺菌和霍乱弧菌都必须经口感染，破伤风杆菌必须经伤口感染，才能引起病变。

（二）机体内定位

病原体入侵并定植后，可在入侵部位直接引起病变，如恙虫病的焦痂；也可在入侵部位繁殖，分泌毒素，在远离入侵部位引起病变，如白喉和破伤风；也可进入血液循环，再定位于某一脏器（靶器官）引起该器官的病变，如流行性脑脊髓膜炎和病毒性肝炎；还可经过一系列的生活史阶段，最后在某脏器中定居，如蠕虫病。各种病原体的机体内定位（location in the body）不同，各种传染病都有其各自的特殊规律性。

（三）排出途径

各种传染病都有其病原体排出途径（route of exclusion），是患者、病原携带者和隐性感染者有传染性的重要因素。有些病原体的排出途径是单一的，如志贺菌只通过粪便排出；有些病原体可有多种排出途径，如脊髓灰质炎病毒既可通过粪便排出又可通过飞沫排出；有些病原体则存在于血液中，当虫媒叮咬或输血时才离开人体（如疟原虫）。病原体排出体外的持续时间有长有短，因而，不同传染病有不同的传染期。

二、组织损伤的发生机制

组织损伤及功能受损是疾病发生的基础。在传染病中，导致组织损伤的发生方式有下列三种：

（一）直接损伤（direct damage）

病原体借助其机械运动及所分泌的酶可直接破坏组织（如溶组织内阿米巴滋养体），或通过细胞病变而使细胞溶解（如脊髓灰质炎病毒），或通过诱发炎症过程而引起组织坏死（如鼠疫）。

（二）毒素作用（action of the toxin）

有些病原体能分泌毒力很强的外毒素，可选择性损害靶器官（如肉毒杆菌的神经毒素）或引起功能紊乱（如霍乱肠毒素）。革兰阴性杆菌裂解后产生的内毒素则可激活单核-吞噬细胞分泌TNF-α和其他细胞因子，导致发热、休克及弥散性血管内凝血（disseminated intravascular

笔记

coagulation，DIC）等现象。

（三）免疫机制（immunity mechanism）

许多传染病的发病机制与免疫应答有关。有些传染病能抑制细胞免疫（如麻疹）或直接破坏T细胞（如艾滋病），更多的病原体则通过变态反应而导致组织损伤，其中，以Ⅲ型（免疫复合物）反应（如肾综合征出血热）及Ⅳ型（细胞介导）反应（如结核病及血吸虫病）最为常见。

三、重要的病理生理变化

（一）发热

发热（pyrexia）常见于传染病，但并非传染病所特有。外源性致热原（病原体及其产物、免疫复合物、异性蛋白、大分子化合物或药物等）进入人体后，激活单核-吞噬细胞、内皮细胞和B淋巴细胞等，使后者释放内源性致热原，如白细胞介素-1（interleukin-1，IL-1）、TNF、IL-6和干扰素（IFN）等。内源性致热原通过血循环刺激体温调节中枢，释放前列腺素 E_2（PGE_2）。后者把恒温点调高，使产热超过散热而引起体温上升。

（二）急性期改变

感染、创伤、炎症等过程所引起的一系列急性期机体应答称为急性期改变。它出现于感染发生后几小时至几天。主要的改变如下：

1. **蛋白代谢** 肝脏合成一系列急性期蛋白，其中C反应蛋白是急性感染的重要标志。血沉加快也是血浆内急性期蛋白浓度增高的结果。由于糖原异生作用加速，能量消耗，肌肉蛋白分解增多，进食减少等均可导致负氮平衡与消瘦。

2. **糖代谢** 葡萄糖生成加速，导致血糖升高，糖耐量短暂下降，这与糖原异生作用加速及内分泌影响有关。在新生儿及营养不良的患者，或肝衰竭患者，糖原异生作用也可下降导致血糖下降。

3. **水电解质代谢** 急性感染时，氯化钠因出汗、呕吐或腹泻而丢失，加上抗利尿素分泌增加、尿量减少、水分潴留而导致低钠血症，至恢复期才出现利尿。由于钾的摄入减少和排出增加而导致钾的负平衡。吞噬细胞被激活后释出的介质则导致铁和锌由血浆进入单核-吞噬细胞系统，故持续感染可导致贫血。由于铜蓝蛋白分泌增多可导致高铜血症。

4. **内分泌改变** 在急性感染早期，随着发热开始，由ACTH所介导的糖皮质激素和类固醇在血中浓度升高，其中糖皮质激素水平可高达正常的5倍。但在败血症并发肾上腺出血时则可导致糖皮质激素分泌不足或停止。醛固酮分泌增加可导致氯和钠的潴留。中枢神经系统感染引起的抗利尿激素分泌增加可导致水分潴留。在急性感染早期，胰高血糖素和胰岛素的分泌有所增加，血中甲状腺素水平在感染早期因消耗增多而下降，后期随着垂体反应刺激甲状腺素分泌而升高。

第三节 传染病的流行过程及影响因素

传染病的流行过程就是传染病在人群中发生、发展和转归的过程。流行过程的发生需要有三个基本条件，包括传染源、传播途径和人群易感性。这三个环节必须同时存在，若切断任何一个环节，流行即告终止。流行过程本身又受社会因素和自然因素的影响。

一、流行过程的基本条件

（一）传染源

传染源(source of infection)是指体内有病原体生存、繁殖并能将病原体排出体外的人和动物。传染源包括下列四个方面：

1. **患者** 是大多数传染病重要的传染源。不同病期的患者其传染强度可有不同，一般情况下，以发病早期的传染性最大。慢性感染患者可长期排出病原体，可成为长期传染源。

笔记

2. 隐性感染者 在某些传染病中，如流行性脑脊髓膜炎、脊髓灰质炎等，隐性感染者在病原体被清除前是重要的传染源。

3. 病原携带者 慢性病原携带者无明显临床症状而长期排出病原体，在某些传染病中，如伤寒、细菌性痢疾等，有重要的流行病学意义。

4. 感染动物 以啮齿动物最为常见，其次是家畜、家禽。这些以动物为传染源传播的疾病，称为动物源性传染病。有些动物本身发病，如鼠疫、狂犬病、布鲁菌病等；有些动物不发病，表现为病原携带状态，如地方性斑疹伤寒、恙虫病、流行性乙型脑炎等。以野生动物为传染源传播的疾病，称为自然疫源性传染病，如鼠疫、钩端螺旋体病、肾综合征出血热、森林脑炎等。由于动物传染源受地理、气候等自然因素的影响较大，动物源性传染病常存在于一些特定的地区，并具有严格的季节性。

（二）传播途径

病原体离开传染源到达另一个易感者的途径称为传播途径（route of transmission），同一种传染病可以有多种传播途径。

1. 呼吸道传播 病原体存在于空气中的飞沫或气溶胶（aerosol state）中，易感者吸入时获得感染，如麻疹、白喉、结核病、禽流感和严重急性呼吸综合征等。

2. 消化道传播 病原体污染食物、水源或食具，易感者于进食时获得感染，如伤寒、细菌性痢疾和霍乱等。

3. 接触传播 易感者与被病原体污染的水或土壤接触时获得感染，如钩端螺旋体病、血吸虫病和钩虫病等。伤口被污染，有可能患破伤风。日常生活的密切接触也有可能获得感染，如麻疹、白喉、流行性感冒等。不洁性接触（包括同性恋、多个性伴侣的异性恋及商业性行为）可传播 HIV、HBV、HCV、梅毒螺旋体、淋病奈瑟菌等。

4. 虫媒传播 被病原体感染的吸血节肢动物，如按蚊、人虱、鼠蚤、白蛉、硬蜱和恙螨等，于叮咬时把病原体传给易感者，可分别引起疟疾、流行性斑疹伤寒、地方性斑疹伤寒、黑热病、莱姆病和恙虫病等。根据节肢动物的生活习性，往往有严格的季节性，有些病例还与感染者的职业及地区相关。

5. 血液、体液传播 病原体存在于携带者或患者的血液或体液中，通过应用血制品、分娩或性交等传播，如疟疾、乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎和艾滋病等。

上述途径传播统称为水平传播（horizontal transmission），母婴传播属于垂直传播（vertical transmission）。婴儿出生前已从母亲或父亲获得的感染称为先天性感染（congenital infection），如梅毒、弓形虫病。

（三）人群易感性（susceptibility of the crowd）

对某种传染病缺乏特异性免疫力的人称为易感者（susceptible person），他们都对该病原体具有易感性。当易感者在某一特定人群中的比例达到一定水平，若又有传染源和合适的传播途径时，则很容易发生该传染病流行。某些病后免疫力很巩固的传染病（如麻疹、水痘、乙型脑炎），经过一次流行之后，需待几年当易感者比例再次上升至一定水平时，才会发生另一次流行。这种现象称为传染病流行的周期性（periodicity）。在普遍推行人工主动免疫的情况下，可把某种传染病的易感者水平始终保持很低，从而阻止其流行周期性的发生。有些传染病还有可能通过全民长期坚持接种疫苗而被消灭，如天花、脊髓灰质炎、乙型脑炎和麻疹等。

二、影响流行过程的因素

（一）自然因素

自然环境中的各种因素，包括地理、气象和生态等对传染病流行过程的发生和发展都有重要影响。寄生虫病和由虫媒传播的传染病对自然条件的依赖性尤为明显。传染病的地区性和

笔记

季节性与自然因素(natural factors)有密切关系,如我国北方有黑热病地方性流行区,南方有血吸虫病地方性流行区,疟疾的夏秋季发病率较高等都与自然因素有关。自然因素可直接影响病原体在外环境中的生存能力,如钩虫病少见于干旱地区。自然因素也可通过降低机体的非特异性免疫力而促进流行过程的发展,如寒冷可减弱呼吸道抵抗力,炎热可减少胃酸的分泌等。某些自然生态环境为传染病在野生动物之间的传播创造了良好条件,如鼠疫、恙虫病和钩端螺旋体病等,人类进入这些地区时亦可受感染,称为自然疫源性传染病或人畜共患病(zoonosis)。

(二) 社会因素

社会因素(social factors)包括社会制度、经济状况、生活条件和文化水平等,对传染病流行过程有决定性的影响。新中国成立后,社会制度使人民生活、文化水平不断提高,施行计划免疫,已使许多传染病的发病率明显下降或接近被消灭。由于改革开放、市场化经济政策的实施,在国民经济日益提高的同时,因人口流动、生活方式、饮食习惯的改变和环境污染等,有可能使某些传染病的发病率升高,如结核病、艾滋病、并殖吸虫病和疟疾等。这应引起我们的重视。

第四节 传染病的特征

一、基本特征

传染病与其他疾病的主要区别在于其具有下列四个基本特征:

(一) 病原体

每种传染病都是由特异性病原体(pathogen)引起的。病原体可以是微生物或寄生虫。近年还证实一种不同于微生物和寄生虫,缺乏核酸结构的具有感染性的变异蛋白质,称为朊粒(prion),是人类几种中枢神经系统退行性疾病——克雅病(CJD)、库鲁病及变异性克雅病(VCJD)即人类疯牛病等的病原。历史上许多传染病都是先认识其临床和流行病学特征,然后才认识其病原体。随着研究水平的不断提高和深入,对各种传染病病原体的认识也逐渐加深。特定病原体的检出在确定传染病的诊断和流行中有着重大意义。由于新技术的应用,有可能发现新的传染病病原体。

(二) 传染性

传染性(infectivity)是传染病与其他感染性疾病的主要区别。例如,耳源性脑膜炎和流行性脑脊髓膜炎,在临床上都表现为化脓性脑膜炎,但前者无传染性,无须隔离,后者则有传染性,必须隔离。传染性意味着病原体能通过某种途径感染他人。传染病患者有传染性的时期称为传染期。它在每一种传染病中都相对固定,可作为隔离患者的依据之一。

(三) 流行病学特征

传染病的流行过程在自然和社会因素的影响下,表现出各种流行病学特征(epidemiologic feature):

1. 流行性 可分为散发、暴发、流行和大流行。散发(sporadic occurrence)是指某传染病在某地的常年发病情况或常年一般发病率水平,可能是由于人群对某病的免疫水平较高,或某病的隐性感染率较高,或某病不容易传播等。暴发(outbreak)是指在某一局部地区或集体单位中,短期内突然出现许多同一疾病的患者,大多是同一传染源或同一传播途径,如食物中毒、流行性感冒等。当某病发病率显著超过该病常年发病率水平或为散发发病率的数倍时称为流行(epidemic)。当某病在一定时间内迅速传播,波及全国各地,甚至超出国界或洲境时称为大流行(pandemic)或称世界性流行,如2003年的传染性非典型肺炎大流行、2009年的甲型 H_1N_1 流感大流行。

2. 季节性 不少传染病的发病率每年都有一定的季节性升高,主要原因为气温的高低和昆虫媒介的有无。如呼吸道传染病常发生在寒冷的冬、春季节,肠道传染病及虫媒传染病好发于

笔记

炎热的夏、秋季节。

3. 地方性 有些传染病或寄生虫病由于中间宿主的存在、地理条件、气温条件、人民生活习惯等原因，常局限在一定的地理范围内发生，如恙虫病、疟疾、血吸虫病、丝虫病、黑热病等。主要以野生动物为传染源的自然疫源性疾病也属于地方性传染病。

4. 外来性 指在国内或地区内原来不存在，而从国外或外地通过外来人口或物品传入的传染病，如霍乱。

(四) 感染后免疫

感染后免疫(postinfection immunity)指免疫功能正常的人体经显性或隐性感染某种病原体后，都能产生针对该病原体及其产物(如毒素)的特异性免疫。通过血清中特异性抗体的检测可知其是否具有免疫力。感染后获得的免疫力和疫苗接种一样都属于主动免疫。通过注射或从母体获得抗体的免疫力都属于被动免疫。感染后免疫力的持续时间在不同传染病中有很大差异。有些传染病，如麻疹、脊髓灰质炎和乙型脑炎等，感染后免疫力持续时间较长，甚至保持终生；但有些传染病则感染后免疫力持续时间较短，如流行性感冒、细菌性痢疾和阿米巴病等。在临床上，感染后免疫如果持续时间较短，可出现下列现象：

1. 再感染 指同一传染病在痊愈后，经过长短不等间隙再度感染，如感冒、细菌性痢疾。

2. 重复感染 指疾病尚在进行过程中，同一种病原体再度侵袭而又感染，此在蠕虫病(如血吸虫病、肺吸虫病、丝虫病)中较为常见，是发展为重症的主要原因，因其感染后通常不产生保护性免疫。

二、临床特点

(一) 病程发展的阶段性

急性传染病的发生、发展和转归，通常分为以下四个阶段：

1. 潜伏期(incubation period) 从病原体侵入人体起，至开始出现临床症状为止的时期，称为潜伏期。每一个传染病的潜伏期都有一个范围(最短、最长)，并呈常态分布，是检疫工作观察、留验接触者的重要依据。潜伏期相当于病原体在体内定位、繁殖和转移、引起组织损伤和功能改变导致临床症状出现之前的整个过程，其长短不一，随病原体的种类、数量、毒力与人体免疫力的强弱而定，短的仅数小时(如细菌性食物中毒)，大多数在数天内(如白喉、猩红热、细菌性痢疾等)，有的可延至数月(如狂犬病)，甚或数年以上(如麻风、艾滋病)。潜伏期的长短通常与病原体的感染量成反比。如果主要由毒素引起病理生理改变，则与毒素产生和播散所需时间有关。如细菌性食物中毒，毒素在食物中已预先存在，则潜伏期可短至数十分钟。狂犬病的潜伏期取决于狂犬病毒进入人体的部位(伤口)，离中枢神经系统越近则潜伏期越短。在蠕虫病，由于幼虫的移行，在潜伏期即可出现症状，因此潜伏期的计算应自病原体入侵人体至虫卵或幼虫出现为止这一阶段，通常较细菌性疾病的潜伏期要长得多(大多数在数月以上)，如血吸虫病、丝虫病、肺吸虫病等。潜伏期短的传染病，流行时往往呈暴发。有些传染病在潜伏期末已具传染性。

2. 前驱期(prodromal period) 从起病至症状明显开始为止的时期称为前驱期。在前驱期中的临床表现通常是非特异性的，如头痛、发热、疲乏、食欲下降和肌肉酸痛等，与病原体繁殖产生的毒性物质有关，为许多传染病所共有，一般持续1~3天。前驱期已具有传染性。起病急骤者，可无前驱期。

3. 症状明显期(period of apparent manifestation) 急性传染病患者度过前驱期后，某些传染病，如麻疹、水痘患者往往转入症状明显期。在此期间该传染病所特有的症状和体征都通常获得充分的表现，如具有特征性的皮疹、黄疸、肝、脾大和脑膜刺激征等。然而，在某些传染病，如脊髓灰质炎、乙型脑炎等，大部分患者可随即进入恢复期，临床上称为顿挫型(abortive type)，仅少部分患者进入症状明显期。

笔记

4. **恢复期**(convalescent period) 当机体的免疫力增长至一定程度,体内病理生理过程基本终止,患者的症状及体征基本消失,临床上称为恢复期。在此期间,体内可能还有残余病理改变(如伤寒)或生化改变(如病毒性肝炎),病原体尚未能被完全清除(如霍乱、痢疾),但食欲和体力均逐渐恢复,血清中的抗体效价亦逐渐上升至最高水平。

有些传染病患者在病程中可出现再燃(recrudescence)或复发(relapse)。再燃是指当传染病患者的临床症状和体征逐渐减轻,但体温尚未完全恢复正常的缓解阶段,由于潜伏于血液或组织中的病原体再度繁殖,使体温再次升高,初发病的症状与体征再度出现的情形。复发是指当患者进入恢复期后,已稳定退热一段时间,由于体内残存的病原体再度繁殖而使临床表现再度出现的情形。再燃和复发可见于伤寒、疟疾和细菌性痢疾等传染病。

有些传染病在恢复期结束后,某些器官的功能长期未能恢复正常,留下后遗症(sequela),后遗症多见于以中枢神经系统病变为主的传染病,如脊髓灰质炎、乙型脑炎和流行性脑脊髓膜炎等。另一些传染病则由于变态反应,出现免疫性疾病,如猩红热后的急性肾小球肾炎。

(二)常见的症状与体征

1. **发热**(pyrexia,fever) 大多数传染病都可引起发热,如流行性感冒、恙虫病、结核病和疟疾等。

(1)发热程度:临床上可在口腔舌下、腋下或直肠探测体温。其中,口腔和直肠需探测3分钟,腋下需探测10分钟。以口腔温度为标准,发热的程度可分为:①低热:体温为37.5~38℃;②中度发热:体温为>38~39℃;③高热:体温为>39~41℃;④超高热:体温41℃以上。

(2)传染病的发热过程:可分为以下三个阶段:

1)体温上升期(effervescence):是指患者在病程中体温上升的时期。若体温逐渐升高,患者可出现畏寒,可见于伤寒、细菌性痢疾等;若体温急剧上升并超过39℃,则常伴寒战,可见于疟疾、登革热等。

2)极期(fastigium):是指体温上升至一定高度,然后持续数天至数周。

3)体温下降期(defervescence):是指升高的体温缓慢或快速下降的时期。有些传染病,如伤寒、结核病等多需经数天后才能降至正常水平;有些传染病,如疟疾、败血症等则可于数十分钟内降至正常水平,同时常伴有大量出汗。

(3)热型及其意义:热型是传染病的重要特征之一,具有鉴别诊断意义。较常见的有以下五种热型:

1)稽留热(sustained fever):体温升高超过39℃且24小时内相差不超过1℃,可见于伤寒、斑疹伤寒等的极期。

2)弛张热(remittent fever):24小时内体温高低相差超过1℃,但最低点未达正常水平,可见于败血症、伤寒(缓解期)、肾综合征出血热等。

3)间歇热(intermittent fever):24小时内体温波动于高热与正常体温之下,可见于疟疾、败血症等。

4)回归热(relapsing fever):是指高热持续数天后自行消退,但数天后又再出现高热,可见于回归热、布鲁菌病等。若在病程中多次重复出现并持续数月之久时称为波状热(undulant fever)。

5)不规则热(irregular fever):是指发热患者的体温曲线无一定规律的热型,可见于流行性感冒、败血症等。

2. **发疹**(eruption) 许多传染病在发热的同时伴有发疹,称为发疹性传染病(eruptive communicable diseases)。发疹时可出现皮疹(rash),分为外疹(exanthema)和内疹(enanthema,黏膜疹)两大类。出疹时间、部位和先后次序对诊断和鉴别诊断有重要参考价值。如水痘、风疹多于病程的第一天出皮疹,猩红热多于第二天,麻疹多于第三天,斑疹伤寒多于第五天,伤寒多于第六天等。水痘的皮疹主要分布于躯干;麻疹的皮疹先出现于耳后、面部,然后向躯干、四肢蔓

笔记

延，同时有黏膜疹（科氏斑，Koplik's spot）。

皮疹的形态可分为四大类：

（1）斑丘疹（maculopapule）：斑疹（macule）呈红色不凸出皮肤，可见于斑疹伤寒、猩红热等。丘疹（papule）呈红色凸出皮肤，可见于麻疹、恙虫病和传染性单核细胞增多症等。玫瑰疹（rose spot）属于丘疹，呈粉红色，可见于伤寒、沙门菌感染等。斑丘疹（maculopapule，maculopapular rash）是指斑疹与丘疹同时存在，可见于麻疹、登革热、风疹、伤寒、猩红热及科萨奇病毒感染等传染病。

（2）出血疹：亦称瘀点（petechia），多见于肾综合征出血热、登革热和流行性脑脊髓膜炎等传染病。出血疹可相互融合形成瘀斑（ecchymosis）。

（3）疱疹（vesicle）：多见于水痘、单纯疱疹和带状疱疹等病毒性传染病，亦可见于立克次体痘及金黄色葡萄球菌败血症等。若疱疹液呈脓性则称为脓疱疹（pustule）。

（4）荨麻疹（urticaria）：可见于病毒性肝炎、蠕虫蚴移行症和丝虫病等。

有些疾病，如登革热、流行性脑脊髓膜炎等，可同时出现斑丘疹和出血疹。焦痂（eschar）发生于昆虫传播媒介叮咬处，可见于恙虫病、北亚蜱媒立克次体病等。

3. 毒血症状（toxemic symptoms） 病原体的各种代谢产物，包括细菌毒素在内，可引起除发热以外的多种症状，如疲乏，全身不适，厌食，头痛，肌肉、关节和骨骼疼痛等。严重者可有意识障碍、谵妄、脑膜刺激征、中毒性脑病、呼吸衰竭及休克等表现，有时还可引起肝、肾损害，表现为肝、肾功能的改变。

4. 单核－吞噬细胞系统反应（reaction of mononuclear phagocyte system） 在病原体及其代谢产物的作用下，单核－吞噬细胞系统可出现充血、增生等反应，临床上表现为肝、脾和淋巴结肿大。

（三）临床类型（clinical form）

根据传染病临床过程的长短可分为急性（acute）、亚急性（subacute）和慢性（chronic）型；按病情轻重可分为轻型（mild form）、典型（typical form，也称中型或普通型）、重型（severe form）和暴发型（fulminant form）。

第五节 传染病的诊断

早期明确传染病的诊断有利于患者的隔离和治疗。传染病的诊断要综合分析下列三个方面的资料：

一、临床资料

全面而准确的临床资料来源于详尽的病史询问和细致的体格检查。发病的诱因和起病的方式对传染病的诊断有重要参考价值，必须加以注意。热型及伴随症状，如腹泻、头痛和黄疸等都要从鉴别诊断的角度来加以描述。进行体格检查时不要忽略有重要诊断意义的体征，如麻疹的口腔黏膜斑，百日咳的痉挛性咳嗽，白喉的假膜，伤寒的玫瑰疹，脊髓灰质炎的肢体弛缓性瘫痪，霍乱的无痛性腹泻、米泔水样粪便，破伤风的严重肌强直、张口困难、牙关紧闭、角弓反张和苦笑面容等。

二、流行病学资料

流行病学资料在传染病的诊断中占重要地位。包括：①传染病的地区分布：有些传染病局限在一定的地区范围，如黑热病、血吸虫病，有些传染病可由一些特定的动物为传染源和传播媒介，在一定条件下才传给人或家畜；②传染病的时间分布：不少传染病的发生有较强的季节性和周期性，如流行性乙型脑炎好发于夏、秋季；③传染病的人群分布：许多传染病的发生与年龄、性别、职业有密切关系，如百日咳和猩红热多发于1~5岁儿童，林业工人易被蜱叮咬而感染虫媒传

笔记

播传染病(如森林脑炎、莱姆病等)。此外,了解传染病的接触史、预防接种史,也有助于建立诊断。

三、实验室及其他检查资料

实验室检查对传染病的诊断具有特殊的意义,因为病原体的检出或被分离培养可直接确定诊断,而免疫学检查亦可提供重要根据。对许多传染病来说,一般实验室检查(ordinary laboratory examination)对早期诊断也有很大帮助。

(一) 一般实验室检查

血液常规检查中以白细胞计数和分类的用途最广。白细胞总数显著增多常见于化脓性细菌感染,如流行性脑脊髓膜炎、败血症和猩红热等。革兰阴性杆菌感染时白细胞总数往往升高不明显甚至减少,例如布鲁菌病、伤寒及副伤寒等。病毒性感染时白细胞总数通常减少或正常,如流行性感冒、登革热和病毒性肝炎等,但肾综合征出血热、流行性乙型脑炎患者的白细胞总数往往增加。原虫感染时患者的白细胞总数也常减少,如疟疾、黑热病等。中性粒细胞百分率常随白细胞总数的增减而增减,但在某些传染病中却有所不同,如肾综合征出血热患者在白细胞总数增加的同时,可见中性粒细胞百分率的减少而淋巴细胞百分率增加,并有异型淋巴细胞出现。如发现中性粒细胞百分率增加甚至出现幼稚细胞而白细胞总数不高,常提示严重感染。传染性单核细胞增多症患者的淋巴细胞增多并有异型淋巴细胞出现。蠕虫感染患者的嗜酸性粒细胞通常增多,如钩虫、血吸虫和并殖吸虫感染等。嗜酸性粒细胞减少则常见于伤寒、流行性脑脊髓膜炎等患者。

尿常规检查有助于钩端螺旋体病和肾综合征出血热的诊断,患者尿内常有蛋白、白细胞、红细胞,肾综合征出血热患者的尿内有时还可见到膜状物。粪便常规检查有助于肠道细菌与原虫感染的诊断,如黏液脓血便常出现在细菌性痢疾患者,果浆样便可见于肠阿米巴病患者。

血液生化检查有助于病毒性肝炎、肾综合征出血热等的诊断。

(二) 病原学检查(etiologic examination)

根据病原体的大小和在体内的分布可作相应的检查。

1. 直接检查病原体 许多传染病可通过显微镜或肉眼检出病原体而明确诊断,如从血液或骨髓涂片中检出疟原虫、利什曼原虫、微丝蚴及回归热螺旋体等;从粪便涂片中检出各种寄生虫卵及阿米巴原虫等;从脑脊液离心沉淀的墨汁涂片中检出新型隐球菌等。可用肉眼观察粪便中的绦虫节片和从粪便孵出的血吸虫毛蚴等。病毒性传染病难以直接检出病原体,但在皮肤病灶中检到多核巨细胞及核内包涵体时,可作为水痘带状疱疹病毒感染的辅助诊断。

2. 分离培养病原体 细菌、螺旋体和真菌通常可用人工培养基分离培养,如伤寒沙门菌、志贺菌、霍乱弧菌、钩端螺旋体和新型隐球菌等。立克次体则需经动物接种或细胞培养才能分离出来,如斑疹伤寒、恙虫病等。病毒分离一般需用细胞培养,如登革热、脊髓灰质炎等。用以分离病原体的检材可采用血液、尿、粪、脑脊液、痰、骨髓和皮疹吸出液等。标本的采集应注意无菌操作,尽量于病程的早期阶段及抗病原体药物应用之前进行,尽可能采集病变部位明显的材料,例如细菌性痢疾患者取其有脓血或黏液的粪便,肺结核患者取其干酪样痰液等。怀疑败血症时,应在体温上升过程中有明显畏寒、寒战时采血,以提高阳性检出率。疟原虫的最佳检测时间应在体温的高峰期或稍后一点时间。与此同时,应注意标本的正确保存与运送,标本采集后要尽快送检,多数可以冷藏运送,要在标本送检单上注明标本来源和检验目的,使实验室能正确选用相应的培养基和适宜的培养环境。

3. 检测特异性抗原 病原体特异性抗原的检测可较快地提供病原体存在的证据。其诊断意义往往较抗体检测更为可靠。常用于检测血清或体液中特异性抗原的免疫学检查方法有凝集试验(agglutination test)、酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)、酶免疫测定(enzyme immunoassay,EIA)、荧光抗体技术(fluorescent antibody technique,FAT)、放射免疫

笔记

测定(radioimmunoassay,RIA)和流式细胞检测(flow cytometry,FCM)等。

4. 检测特异性核酸 可用分子生物学(molecular biology)检测方法,如用放射性核素或生物素标记的探针作DNA印迹法(Southern blot)或RNA印迹法(Northern blot),或用聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)或反转录-聚合酶链反应(reverse transcriptase-polymerase chain reaction,RT-PCR)检测病原体的核酸。必要时还可作原位聚合酶链反应(in-situ PCR)和基因芯片技术(gene chip technique)等检查。

(三) 特异性抗体检测

特异性抗体检测(detection of specific antibody)又称血清学检查(serological test)。在传染病早期,特异性抗体在血清中往往尚未出现或滴度很低,而在恢复期或病程后期则抗体滴度有显著升高,故在急性期及恢复期双份血清检测其抗体由阴性转为阳性或滴度升高4倍以上时有重要诊断意义。特异性IgM型抗体的检出有助于现存或近期感染的诊断,特异性IgG型抗体的检出还可以评价个人及群体的免疫状态。蛋白印迹法(Western blot,WB)的特异性和灵敏度都较高,较常用于艾滋病的确定性诊断。因皮肤试验可引起不良反应,故目前已较少应用。

(四) 其他检查

其他检查包括支气管镜检查(bronchoscopy)、胃镜检查(gastroscopy)和结肠镜检查(colonoscopy)等内镜检查(endoscopy),超声检查(ultrasonography)、磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)、计算机断层扫描(computerized tomography,CT)和数字减影血管造影(digital subtraction angiography,DSA)等影像学检查,以及活体组织检查(biopsy)等。近年来,各种系统生物学技术包括基因组学(genomics)、蛋白质组学(proteomics)和代谢组学(metabonomics)的主要技术如色谱-质谱联用等方法已开始应用于传染病的研究工作,并使传染病的病原体检测逐步向高通量、高自动化的方向发展。

第六节 传染病的治疗

一、治疗原则

治疗传染病的目的不仅在于促进患者康复,而且还在于控制传染源,防止进一步传播。要坚持综合治疗的原则,即治疗与护理、隔离与消毒并重,一般治疗、对症治疗与病原治疗并重的原则。

二、治疗方法

(一) 一般治疗及支持治疗

1. 一般治疗(general treatment)

(1) 隔离和消毒:按其所患传染病的传播途径和病原体的排出方式及时间,隔离可分为呼吸道隔离、消化道隔离、接触隔离等,并应随时做好消毒工作。

(2) 护理:保持病室安静清洁,空气流通,光线充沛(破伤风、狂犬病患者除外),温度适宜,使患者保持良好的休息状态。对休克、出血、昏迷、窒息、呼吸衰竭、循环障碍等患者有专项特殊护理。舒适的环境、良好的护理对提高患者的抗病能力,确保各项诊断与治疗措施的正确执行都有非常重要的意义。

(3) 心理治疗:医护人员良好的服务态度、工作作风、对患者的关心和鼓励等是心理治疗的重要组成部分,心理治疗有助于提高患者战胜疾病的信心。

2. 支持疗法(supportive treatment)

(1) 饮食:保证一定的热量供应,根据不同的病情给予流质、半流质软食等,并补充各种维生素。对进食困难的患者,通过喂食、鼻饲或静脉补给必要的营养品。

笔记

(2) 补充液体及盐类:适量补充液体及盐类对有发热、吐泻症状的患者甚为重要,可维持患者水、电解质和酸碱平衡。

(3) 给氧:危重者如有循环衰竭或呼吸困难出现发绀时,应及时给氧。这些措施对调节患者机体的防御和免疫功能起着重要的作用。

(二) 病原治疗

病原治疗(etiologic treatment)亦称特异性治疗(specific treatment),是针对病原体的治疗措施,具有抑杀病原体的作用,达到根治和控制传染源的目的。常用药物有抗生素(antibiotics)、化学治疗制剂和血清免疫制剂等。

1. 抗菌治疗 针对细菌和真菌的药物主要为抗生素及化学制剂。应及早确立病原学诊断,熟悉选用药物的适应证、抗菌活性、药代动力学特点和不良反应,再结合患者的生理、病理、免疫等状态合理用药。各种抗微生物药物的应用指征和方法可参阅第十章 第四节 抗菌药物的临床应用。某些抗生素特别是青霉素有可能引起过敏反应,在使用前应详细询问药物过敏史并作好皮肤敏感试验。

2. 抗病毒治疗 目前有效的抗病毒药物尚不多,按病毒类型可分为三类:

(1) 广谱抗病毒药物:如利巴韦林(ribavirin),可用于病毒性呼吸道感染、疱疹性角膜炎、肾综合征出血热以及丙型肝炎的治疗。

(2) 抗 RNA 病毒药物:如奥司他韦(oseltamivir,达菲),对甲型 H_5N_1 及 H_1N_1 流感病毒感染均有效。

(3) 抗 DNA 病毒药物:如阿昔洛韦常用于疱疹病毒感染,更昔洛韦对巨细胞病毒感染有效,核苷(酸)类药物(包括拉米夫定、替比夫定、恩替卡韦、阿德福韦酯、替诺福韦酯等)抑制病毒反转录酶活性,是目前常用的抗乙型肝炎病毒药物,后两种对拉米夫定耐药的乙型肝炎病毒仍有作用。

3. 抗寄生虫治疗 原虫及蠕虫感染的病原治疗常用化学制剂,如甲硝唑、吡喹酮和伯氨喹等。氯喹是控制疟疾发作的传统药物,自从发现抗氯喹恶性疟原虫以来,青蒿素类药物受到广泛关注。阿苯达唑、甲苯达唑是目前治疗肠道线虫病的有效药物。乙胺嗪及呋喃嘧酮用于治疗丝虫病。吡喹酮是最主要的抗吸虫药物,对血吸虫病有特效。

4. 免疫治疗 抗毒素用于治疗白喉、破伤风、肉毒中毒等外毒素引起的疾病,治疗前需作皮肤试验,因其属于动物血清制剂,容易引起过敏反应,对抗毒素过敏者必要时可用小剂量逐渐递增的脱敏方法。干扰素等免疫调节剂可调节宿主免疫功能,用于乙型肝炎、丙型肝炎的治疗。胸腺素作为免疫增强剂也在临床使用。免疫球蛋白作为一种被动免疫制剂,通常用于严重病毒或细菌感染的治疗。

(三) 对症治疗

对症治疗(symptomatic treatment)不但有减轻患者痛苦的作用,而且可通过调节患者各系统的功能,达到减少机体消耗、保护重要器官、使损伤降至最低的目的。例如,在高热时采取的各种降温措施,颅内压升高时采取的脱水疗法,抽搐时采取的镇静措施,昏迷时采取的恢复苏醒措施,心力衰竭时采取的强心措施,休克时采取的改善微循环措施,严重毒血症时采用肾上腺糖皮质激素疗法等,能使患者度过危险期,促进康复。

(四) 康复治疗

某些传染病,如脊髓灰质炎、脑炎和脑膜炎等可引起某些后遗症,需要采取针灸治疗(acupuncture and moxibustion therapy)、理疗(physical therapy)、高压氧(high pressure oxygen therapy)等康复治疗(rehabilitation therapy)措施,以促进机体恢复。

(五) 中医治疗(traditional Chinese medicine treatment)

中医的辨证论治对调节患者各系统的功能起着相当重要的作用。某些中药,如黄连、大蒜、鱼腥草、板蓝根和山豆根等还有一定的抗微生物作用。

笔记

第七节　传染病的预防

传染病的预防（prevention）也是传染病工作者的一项重要任务。作为传染源的传染病患者总是由临床工作者首先发现，因而及时报告和隔离患者就成为临床工作者不可推卸的责任。同时，应当针对构成传染病流行过程的三个基本环节采取综合性措施，并且根据各种传染病的特点，针对传播的主导环节，采取适当的措施，防止传染病继续传播。

一、管理传染源

早期发现传染源才能及时进行管理，这对感染者个体及未感染的群体均很重要。

传染病报告制度是早期发现、控制传染病的重要措施，可使防疫部门及时掌握疫情，采取必要的流行病学调查和防疫措施。根据《中华人民共和国传染病防治法》以及《突发公共卫生应急事件与传染病监测信息报告》，将法定传染病分为甲类、乙类和丙类。

甲类包括：①鼠疫；②霍乱。为强制管理的烈性传染病，城镇要求发现后 2 小时内通过传染病疫情监测信息系统上报，农村不超过 6 小时。

乙类包括：传染性非典型肺炎（严重急性呼吸综合征）、艾滋病、病毒性肝炎；脊髓灰质炎、人感染高致病性禽流感、麻疹、流行性出血热、狂犬病、流行性乙型脑炎、登革热、炭疽、细菌性和阿米巴痢疾、肺结核、伤寒和副伤寒、流行性脑脊髓膜炎、百日咳、白喉、新生儿破伤风、猩红热、布氏杆菌病、淋病、梅毒、钩端螺旋体病、血吸虫病、疟疾、人感染猪链球菌病，2009 年增加了甲型 H_1N_1 流感。为严格管理的传染病，城镇要求发现后 6 小时内网络直报，农村不超过 12 小时。

丙类包括：流行性感冒、流行性腮腺炎、风疹、急性出血性结膜炎、麻风病、流行性和地方性斑疹伤寒、黑热病、棘球蚴病、丝虫病、除霍乱、痢疾、伤寒和副伤寒以外的感染性腹泻病，2008 年增加了手足口病。为监测管理传染病，要求发现后 24 小时内上报。

值得注意的是在乙类传染病中，传染性非典型肺炎、炭疽中的肺炭疽、人感染高致病性禽流感和脊髓灰质炎，必须采取甲类传染病的报告、控制措施。

对传染病的接触者，应分别按具体情况采取检疫措施，密切观察，并适当作药物预防或预防接种。

应尽可能地在人群中检出病原携带者，进行治疗、教育、调整工作岗位和随访观察。特别是对食品制作供销人员、炊事员、保育员，应作定期带菌检查，及时发现，及时治疗及调换工作。

对动物传染源，如属有经济价值的家禽、家畜，应尽可能加以治疗，必要时宰杀后加以消毒处理；如属无经济价值的野生动物则予以捕杀。

二、切断传播途径

对于各种传染病，尤其是消化道传染病、虫媒传染病和寄生虫病，切断传播途径通常是起主导作用的预防措施。其主要措施包括隔离和消毒。

（一）隔离

隔离是指将患者或病原携带者妥善地安排在指定的隔离单位，暂时与人群隔离，积极进行治疗、护理，并对具有传染性的分泌物、排泄物、用具等进行必要的消毒处理，防止病原体向外扩散的医疗措施。隔离的种类有以下几种：

1. **严密隔离**　对传染性强、病死率高的传染病，如霍乱、鼠疫、狂犬病等，应住单人房，严密隔离。

2. **呼吸道隔离**　对由患者的飞沫和鼻咽分泌物经呼吸道传播的疾病，如传染性非典型肺炎、流感、流脑、麻疹、白喉、百日咳、肺结核等，应作呼吸道隔离。

3. **消化道隔离**　对由患者的排泄物直接或间接污染食物、食具而传播的传染病，如伤寒、菌

笔记

痢、甲型肝炎、戊型肝炎、阿米巴病等，最好能在一个病房中只收治一个病种，否则，应特别注意加强床边隔离。

4. 血液-体液隔离 对于直接或间接接触感染的血及体液而发生的传染病，如乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病、钩端螺旋体病等，在一个病房中只住由同种病原体感染的患者。

5. 接触隔离 对病原体经体表或感染部位排出，他人直接或间接与破损皮肤或黏膜接触感染引起的传染病，如破伤风、炭疽、梅毒、淋病和皮肤的真菌感染等，应作接触隔离。

6. 昆虫隔离 对以昆虫作为媒介传播的传染病，如乙脑、疟疾、斑疹伤寒、回归热、丝虫病等，应作昆虫隔离。病室应有纱窗、纱门，做到防蚊、防蝇、防螨、防虱和防蚤等。

7. 保护性隔离 对抵抗力特别低的易感者，如长期大量应用免疫抑制剂者、严重烧伤患者、早产婴儿和器官移植患者等，应作保护性隔离。在诊断、治疗和护理工作中，尤其应注意避免医源性感染。详情参阅附录一 传染病的消毒与隔离。

（二）消毒

消毒是切断传播途径的重要措施。狭义的消毒是指消灭污染环境的病原体而言。广义的消毒则包括消灭传播媒介在内。消毒有疫源地消毒（包括随时消毒与终末消毒）及预防性消毒两大类。消毒方法包括物理消毒法和化学消毒法等，可根据不同的传染病选择采用。

开展爱国卫生运动、搞好环境卫生是预防传染病的重要措施。

三、保护易感人群

保护易感人群的措施包括特异性和非特异性两个方面。非特异性保护易感人群的措施包括改善营养、锻炼身体和提高生活水平等，可提高机体的非特异性免疫力。在传染病流行期间，应保护好易感人群，避免与患者接触。对有职业性感染可能的高危人群，及时给予预防性措施，一旦发生职业性接触，立即进行有效的预防接种或服药。

特异性保护易感人群的措施是指采取有重点有计划的预防接种，提高人群的特异性免疫水平。人工自动免疫是有计划的对易感者进行疫苗、菌苗、类毒素的接种，使人体在1~4周内主动产生免疫力，维持数月至数年，免疫次数1~3次，主要用于预防传染病。动物实验证明加入适量的佐剂(adjuvant)，如氢氧化铝，可提高蛋白疫苗、DNA疫苗的免疫效果。人工被动免疫采用的是含特异性抗体的免疫血清，包括抗毒血清、人类丙种球蛋白等，给人体注射后免疫立即出现，但持续时间仅2~3周，免疫次数多为1次，主要用于治疗某些外毒素引起的疾病，或与某些传染病患者接触后的应急措施。预防接种对传染病的控制和消灭起着关键性作用。人类由于普遍接种牛痘苗，现已在全球范围内消灭了曾对人类危害很大的天花。由于我国在儿童中坚持实行计划免疫，全面推广服食脊髓灰质炎疫苗，目前我国已基本消灭脊髓灰质炎。各种传染病的预防接种方法请参阅附录二 预防接种。

（李兰娟）

参考文献

1. 马亦林，李兰娟．传染病学．第5版．上海：上海科学技术出版社，2011.

2. 李兰娟．传染病学．第2版．北京：高等教育出版社，2011.

3. Willy JM. Prescott's principles of microbiology. New York：Mc Graw-Hillcomp，2009.

4. Mandell GL，Bennett JE，Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York：Churchill Livingstone，2009.

5. Coban C. Molecular and cellular mechanisms of DNA vaccines. Hum Vaccine，2008，4(6)：453-457.

笔记

第二章　病毒性传染病

第一节　病毒性肝炎

病毒性肝炎(viral hepatitis)是由多种肝炎病毒引起的,以肝脏损害为主的一组全身性传染病。目前按病原学明确分类的有甲型、乙型、丙型、丁型、戊型五型肝炎病毒。各型病毒性肝炎临床表现相似,以疲乏、食欲减退、厌油、肝功能异常为主,部分病例出现黄疸。甲型和戊型主要表现为急性感染,经粪—口途径传播;乙型、丙型、丁型多呈慢性感染,少数病例可发展为肝硬化或肝细胞癌,主要经血液、体液等胃肠外途径传播。

【病原学】

病毒性肝炎的病原体是肝炎病毒,目前已证实甲、乙、丙、丁、戊五型肝炎病毒是病毒性肝炎的致病因子。庚型肝炎病毒(*hepatitis G virus* 或 GB virus-C)、输血传播病毒(*transfusion transmitted virus*,TTV)和 Sen 病毒(*Sen virus*,SENV)是否引起肝炎尚未有定论。不排除仍有未发现的肝炎病毒存在。巨细胞病毒、EB 病毒、单纯疱疹病毒、风疹病毒、黄热病毒、严重急性呼吸综合征(SARS)冠状病毒等感染亦可引起肝脏炎症,但这些病毒所致的肝炎是全身感染的一部分,不包括在"病毒性肝炎"的范畴内。

(一) 甲型肝炎病毒

甲型肝炎病毒(*hepatitis A virus*,HAV)是 1973 年由 Feinstone 等应用免疫电镜方法在急性肝炎患者的粪便中发现的,1987 年获得 HAV 全长核苷酸序列。1981 年 HAV 归类为肠道病毒属 72 型,但由于其在生化、生物物理和分子生物学的特征与肠道病毒有所不同,1993 年将 HAV 归类于微小 RNA 病毒科(*Picornavirus*)中的嗜肝 RNA 病毒属(*Heparnavirus*),该属仅有 HAV 一个种。

HAV 呈球形,直径 27~32nm(纳米),无包膜,由 32 个亚单位结构(称为壳粒)组成 20 面对称体颗粒。电镜下见实心和空心两种颗粒,实心颗粒为完整的 HAV,有传染性;空心颗粒为未成熟的不含 RNA 的颗粒,具有抗原性,但无传染性。HAV 基因组为单股线状 RNA,全长由 7478 个核苷酸组成。根据核苷酸序列的同源性,HAV 可分为 7 个基因型,其中Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅶ型来自人类,Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ型来自猿猴。目前我国已分离的 HAV 均为Ⅰ型。在血清型方面,能感染人的血清型只有 1 个,因此只有 1 个抗原抗体系统,感染后早期产生 IgM 型抗体,是近期感染的标志,一般持续 8~12 周,少数可延续 6 个月左右,IgG 型抗体则是既往感染或免疫接种后的标志,可长期存在。

许多灵长类动物,如黑猩猩、狨猴、狒狒、恒河猴、猕猴、短尾猴等均对 HAV 易感。1979 年 Provost 等在狨猴原代肝细胞中培养 HAV 获得成功。目前体外培养主要用亚历山大(Alexander)肝癌细胞,二倍体成纤维细胞,猴肾细胞和 Vero 细胞等,细胞培养中 HAV 生长复制缓慢,接种后约需 4 周才可检出抗原。滴度低,很少释放到细胞外,一般不引起细胞病变,经多次传代后,HAV 的致病性大大减弱甚至消失,据此已制备出 HAV 减毒活疫苗。

HAV 对外界抵抗力较强,耐酸碱,室温下可生存 1 周,干粪中 25℃能生存 30 天,在贝壳类动物、污水、淡水、海水、泥土中能生存数月。能耐受 60℃ 30 分钟,80℃ 5 分钟或 100℃ 1 分钟才能完全使之灭活。在 -20~-70℃数年后仍有感染力,在甘油内 -80℃可长期保存。对有机溶剂较为耐受,在 4℃ 20% 乙醚中放置 24 小时仍稳定。对紫外线、氯、甲醛等敏感。

笔记

(二) 乙型肝炎病毒

1965 年 Blumberg 等报道澳大利亚抗原，1967 年 Krugman 等发现澳大利亚抗原与肝炎有关，故称其为肝炎相关抗原(hepatitis associated antigen，HAA)。1970 年 Dane 等在电镜下发现乙型肝炎病毒(*hepatitis B virus*，HBV)完整颗粒，称为 Dane 颗粒。1972 年世界卫生组织(WHO)将其命名为乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen，HBsAg)。1979 年 Galibert 完成了 HBV 全基因组序列测定。HBV 是嗜肝 DNA 病毒科(*Hepadnavirus*)正嗜肝 DNA 病毒属(*Orthohepadnavirus*)的一员，该属其他成员包括土拨鼠肝炎病毒(*Woodchuck hepatitis virus*，WHV)及地松鼠肝炎病毒(*ground squirrel hepatitis virus*，GSHV)。鸭乙型肝炎病毒(*Duck hepatitis B virus*，DHBV)则是同科中禽嗜肝 DNA 病毒属(*Avihepadnavirus*)的一员。

1. 形态及生物学特性 在电镜下观察，HBV 感染者血清中存在三种形式的颗粒：①大球形颗粒，为完整的 HBV 颗粒，又名 Dane 颗粒，直径 42nm，由包膜与核心组成。包膜厚 7nm，内含 HBsAg、糖蛋白与细胞脂质；核心直径 27nm，内含环状双股 DNA、DNA 聚合酶(DNA polymerase，DNAP)、核心抗原(hepatitis B core antigen，HBcAg)，是病毒复制的主体；②小球形颗粒，直径 22nm；③丝状或核状颗粒，直径 22nm，长 100~1000nm。后两种颗粒由 HBsAg 组成，为空心包膜，不含核酸，无感染性。一般情况下，血清中小球形颗粒最多，Dane 颗粒最少。

对 HBV 易感的动物很局限，灵长类动物如黑猩猩是较理想的动物模型。体外培养 HBV 尚未取得满意效果，通过 HBV DNA 转染获得的一些细胞株(如 HepG2 等)可支持完整病毒的复制和病毒蛋白的分泌。

HBV 的抵抗力很强，对热、低温、干燥、紫外线及一般浓度的消毒剂均能耐受。在 37℃可存活 7 天，在血清中 30~32℃可保存 6 个月，-20℃可保存 15 年。100℃ 10 分钟、65℃ 10 小时或高压蒸汽消毒可被灭活，对 0.2% 苯扎溴铵及 0.5% 过氧乙酸敏感。

2. 基因组结构及编码蛋白(图 2-1) HBV 基因组结构独特而精密，由不完全的环状双链 DNA 组成，长链(负链)约含 3200 个碱基(bp)，短链(正链)的长度可变，相当于长链的 50%~80%。HBV 基因组中 4 个开放读码框(open reading frame，ORF)均位于长链，分别是 S 区、C 区、P 区和 X 区，其中 S 区完全嵌合于 P 区内，C 区和 X 区分别有 23% 和 39% 与 P 区重叠，C 区和 X 区有 4%~5% 重叠，ORF 重叠的结果使 HBV 基因组利用率高达 150%。

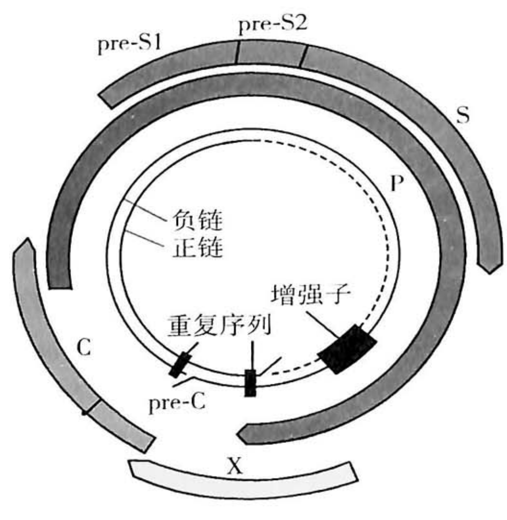


图 2-1 HBV 基因组结构及编码蛋白

S 区又分为前 S1、前 S2 及 S 三个编码区，分别编码前 S1 蛋白(pre-S1)，前 S2 蛋白(pre-S2)及 HBsAg。HBsAg 为小分子蛋白或主蛋白；pre-S2 与 HBsAg 合称为中分子蛋白；三者合称为大分子蛋白。前 S 蛋白有很强的免疫原性。HBsAg 的抗原性较复杂，有一个属特异性的共同抗原决定簇"a"和至少两个亚型决定簇"d/y"和"w/r"，据此将 HBsAg 分为 10 个亚型，其中两个为混合亚型，主要亚型是 adw、adr、ayw 和 ayr。各地区的亚型分布有所不同，我国长江以北以 adr 占优势，长江以南 adr 和 adw 混存。根据 HBV 全基因序列差异≥8% 或 S 区基因序列差异≥4%，将 HBV 分为 A~I 9 个基因型，各基因型又可分为不同基因亚型。A 型主要见于美国和北欧，B、C 型主要在亚洲及远东地区，D 型世界各地均有，主要在地中海地区，E 型仅限于非洲，G、H、I 型尚不明。根据 HBsAg 抗原性表现进行的分型与基因分型并不完全一致，分型在流行病学及对治疗反应上有一定意义。

C 区由前 C 基因和 C 基因组成，编码 HBeAg(hepatitis B e antigen) 和 HBcAg(hepatitis B c antigen)。前 C 基因开始编码(含前 C 基因和 C 基因)的蛋白质经加工后分泌到细胞外即为

笔记

HBeAg，C 基因开始编码（仅含 C 基因）的蛋白质为 HBcAg。

P 区是最长的读码框，编码多种功能蛋白，包括具有反转录酶活性的 DNA 聚合酶、RNA 酶 H 等，参与 HBV 的复制。

X 基因编码 X 蛋白，即 HBxAg（hepatitis B x antigen），HBxAg 具有反式激活作用（transactivation），可激活 HBV 本身的、其他病毒或细胞的多种调控基因，促进 HBV 或其他病毒（如艾滋病病毒）的复制。另外，HBxAg 在原发性肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）的发生中可能起重要作用。

HBV 基因组易突变，大部分突变为沉默突变，无生物学意义。有意义的突变主要有：

（1）S 基因突变可引起 HBsAg 亚型改变或 HBsAg 阴性乙型肝炎，HBsAg "a"决定簇（aa124~aa147）可出现多种变异，其中出现频率最高的是 aa145R 变异株，对乙型肝炎疫苗的预防效果有一定影响。pre-S2 区 5′ 端的缺失变异株，使病毒形态发生明显改变，pre-S 区起始密码子变异株造成 M 蛋白缺失可能与疾病加重有关。

（2）前 C 区及 C 区启动子变异可引起 HBeAg 阴性 / 抗 HBe 阳性乙型肝炎，PreC 区 1896 位核苷酸是最常发生变异的位点之一。乙型肝炎病毒基本核心启动子（BCP）变异可使前基因组 RNA 转录增强，病毒复制能力增加。C 区突变可致抗 HBc 阴性乙型肝炎。

（3）P 区突变可导致复制缺陷或复制水平的降低，同时，在核苷类药物治疗患者中，P 区突变株与耐药出现有密切关系。P 基因突变有两类，一类为 YMDD 基因序列中的甲硫氨酸密码子（M）突变为缬氨酸（V），简称 YMDD（rtM204V）变异，另一类为甲硫氨酸密码子（M）突变为异亮氨酸（I），简称 YIDD（rtM204I）变异。HBV 基因组变异除了影响血清学指标的检测外，可能与疫苗接种失败、肝炎慢性化、抗病毒药物耐药、重型肝炎和肝细胞癌的发生等有关。

在 HBV 复制过程中，病毒 DNA 进入宿主细胞核，在 DNA 聚合酶的作用下，两条链的缺口均被补齐，形成超螺旋的共价、闭合，环状 DNA 分子（covalently closed circular DNA，cccDNA）。cccDNA 是乙肝病毒前基因组复制的原始模板，虽然基因含量较少，每个肝细胞内约 5~50 拷贝，但其存在对病毒复制以及感染状态的建立十分重要，cccDNA 从肝细胞核的清除，意味着 HBV 感染状态的终止。

3. HBV 的抗原抗体系统

（1）HBsAg 与抗 HBs：成人感染 HBV 后最早 1~2 周，最迟 11~12 周血中首先出现 HBsAg。急性自限性 HBV 感染时血中 HBsAg 大多持续 1~6 周，最长可达 20 周。无症状携带者和慢性患者 HBsAg 可持续存在多年，甚至终身。HBsAg 本身只有抗原性，无传染性。抗 HBs 是一种保护性抗体，在急性感染后期，HBsAg 转阴后一段时间开始出现，在 6~12 个月内逐步上升至高峰，可持续多年，但滴度会逐步下降；约半数病例抗 HBs 在 HBsAg 转阴后数月才可检出；少部分病例 HBsAg 转阴后始终不产生抗 HBs。抗 HBs 阳性表示对 HBV 有免疫力，见于乙型肝炎恢复期、既往感染及乙肝疫苗接种后。

（2）pre-S1 与抗 pre-S1：pre-S1 在感染早期紧接着 HBsAg 出现于血液中，在急性期很快转阴提示病毒清除和病情好转。pre-S1 阳性是 HBV 存在和复制的标志，如果 pre-S1 持续阳性，提示感染慢性化。抗 pre-S1 被认为是一种保护性抗体，在感染早期即可出现。

（3）pre-S2 与抗 pre-S2：pre-S2 可作为判断 HBV 复制的一项指标。抗 pre-S2 在急性肝炎恢复早期出现，并发挥其保护性抗体作用，抗 pre-S2 亦可作为乙肝疫苗免疫效果的观察指标。pre-S1、pre-S2 与抗 pre-S1、抗 pre-S2 还未作为一项常规诊断指标应用于临床。

（4）HBeAg 与抗 HBe：HBeAg 是一种可溶性蛋白，一般仅见于 HBsAg 阳性血清。急性 HBV 感染时 HBeAg 的出现时间略晚于 HBsAg。HBeAg 的存在表示患者处于高感染低应答期。HBeAg 消失而抗 HBe 产生称为 e 抗原血清转换（e antigen seroconversion）。每年有 10% 左右的病例发生自发血清转换。转换过程通常意味着机体由免疫耐受转为免疫激活，此时常有病变活

笔记

动的激化。抗 HBe 阳转后，病毒复制多处于静止状态，传染性降低。部分患者仍有病毒复制，肝炎活动。

(5) HBcAg 与抗 HBc：血液中 HBcAg 主要存在于 Dane 颗粒的核心，游离的 HBcAg 极少，故较少用于临床常规检测。肝组织中 HBcAg 主要存在于受感染的肝细胞核内。HBcAg 有很强的免疫原性，HBV 感染者几乎均可检出抗 HBc，除非 HBV C 基因序列出现极少见的变异或感染者有免疫缺陷。抗 HBc IgM 是 HBV 感染后较早出现的抗体，绝大多数出现在发病第一周，多数在 6 个月内消失，抗 HBc IgM 阳性提示急性期或慢性肝炎急性发作。抗 HBc IgG 出现较迟，但可保持多年甚至终身。

（三）丙型肝炎病毒

丙型肝炎病毒（*hepatitis C virus*，HCV）是 1989 年经分子克隆技术发现的，1991 年国际病毒命名委员会将其归为黄病毒科（*Flaviviridae*）丙型肝炎病毒属（*Hepacivirus*）。

1. 形态及生物学特性 HCV 呈球形颗粒，直径 30~60nm，外有脂质外壳、囊膜和棘突结构，内有由核心蛋白和核酸组成的核衣壳。

HCV 对有机溶剂敏感，10% 氯仿可杀灭 HCV。煮沸、紫外线等亦可使 HCV 灭活。血清经 60℃ 10 小时或 1/1000 甲醛溶液 37℃ 6 小时可使 HCV 传染性丧失。血制品中的 HCV 可用干热 80℃ 72 小时或加变性剂使之灭活。

2. 基因组结构及编码蛋白 HCV 基因组为单股正链 RNA，全长约 9.4kb。基因组两侧分别为 5′ 和 3′ 非编码区，中间为 ORF，编码区从 5′ 端依次为核心蛋白区（C），包膜蛋白区（E_1、E_2/NS_1），非结构蛋白区（NS_2、NS_3、NS_4、NS_5）。核心蛋白与核酸结合组成核衣壳。包膜蛋白为病毒外壳主要成分，可能含有与肝细胞结合的表位。NS_3 基因区编码螺旋酶和蛋白酶，NS_3 蛋白具有强免疫原性，可刺激机体产生抗体，在临床诊断上有重要价值。NS_5 区编码依赖 RNA 的 RNA 多聚酶，在病毒复制中起重要作用。

HCV 基因组具有显著的异质性，同一基因组不同区段变异程度有显著差别。5′ 非编码区最保守，在设计用于诊断 HCV 感染的聚合酶链反应（PCR）引物时，此区段是首选部位。E_2/NS_1 区变异程度最大，此区含有两个高变区（HVR_1/HVR_2）。同一病例存在准种（quasispecies），即 HCV 感染后，在感染者体内形成以一个优势株为主的相关突变株病毒群。根据基因序列的差异，以 Simmonds 的分型命名系统，目前可将 HCV 分为 6 个不同的基因型，同一基因型可再分为不同亚型。基因型以阿拉伯数字表示，亚型则在基因型后加英文字母。基因型分布有显著的地区性差异，不同国家或地区的 HCV 基因组序列有所差异，1 型是最常见的基因型，呈世界性分布，中国、日本、美国以 1 型为主，1b 型 HCV RNA 载量高，3 型常见于印度、巴基斯坦、澳大利亚、苏格兰等，4 型见于中东及非洲，5 型常见于南非，6 型常见于中国香港和中国澳门。

黑猩猩对 HCV 易感，是目前较理想的动物模型。体外细胞培养非常困难，尚无较满意结果。

3. 抗原抗体系统

(1) HCV Ag 与抗 HCV：血清中 HCV Ag 含量很低，检出率不高。抗 HCV 不是保护性抗体，是 HCV 感染的标志。抗 HCV 又分为 IgM 型和 IgG 型。抗 HCV IgM 在发病后即可检测到，一般持续 1~3 个月。如果抗 HCV IgM 持续阳性，提示病毒持续复制，易转为慢性。

(2) HCV RNA：感染 HCV 后第 1 周即可从血液或肝组织中用 RT-PCR 法检出 HCV RNA，但其含量少，并随病程波动。HCV RNA 阳性是病毒感染和复制的直接标志。HCV RNA 定量测定有助于了解病毒复制程度、抗病毒治疗的选择及疗效评估等。HCV RNA 基因分型在流行病学和抗病毒治疗方面有一定意义，但尚未作为常规检测项目。

（四）丁型肝炎病毒

1977 年在 HBsAg 阳性肝组织标本中发现 δ 因子，1983 年命名为丁型肝炎病毒（*hepatitis D virus*，HDV）。HDV 呈球形，直径 35~37nm。HDV 是一种缺陷病毒，在血液中由 HBsAg 包被，

笔记

其复制、表达抗原及引起肝损害须有 HBV 或其他嗜肝 DNA 病毒(如 WHV)的辅佐。但细胞核内的 HDV RNA 无须 HBV 的辅助能自行复制。HDV 基因组为单股环状闭合负链 RNA,长 1679bp,其二级结构具有核糖酶(ribozyme)活性,能进行自身切割和连接。黑猩猩和美洲土拨鼠为易感动物。HDV 可与 HBV 同时感染人体,但大部分情况下是在 HBV 感染的基础上引起重叠感染。当 HBV 感染结束时,HDV 感染亦随之结束。

HDV 的抗原抗体系统:

(1) HDV Ag:是 HDV 唯一的抗原成分,因此 HDV 仅有一个血清型。HDV Ag 最早出现,然后分别是抗 HDV IgM 和抗 HDV IgG,一般三者不会同时存在。抗 HDV 不是保护性抗体。

(2) HDV RNA:血清或肝组织中 HDV RNA 是诊断 HDV 感染最直接的依据。

(五) 戊型肝炎病毒

1983 年采用免疫电镜在患者粪便中观察到戊型肝炎病毒(*hepatitis E virus*,HEV),1989 年通过分子克隆技术获得 HEV cDNA。现认为 HEV 是 α 病毒亚组的成员。HEV 为 20 面对称体圆球形颗粒,无包膜,直径 27~34nm。HEV 基因组为单股正链 RNA,全长 7.2~7.6kb,含 3 个 ORF,ORF-1 编码非结构蛋白,ORF-2 编码核壳蛋白,ORF-3 与 ORF-2 部分重叠,可能编码部分核壳蛋白。根据同源性可将 HEV 分为至少 4 个基因型,基因 1 型和 2 型只感染人,其中基因 1 型主要来自卫生条件较差的中亚、东南亚、中东等地区,包括我国新疆 HEV 流行株,引起水源性流行,主要感染男性青壮年,孕妇感染后病死率高达 20%;基因 2 型分离于墨西哥及少数非洲国家;基因 3 型和 4 型既可感染人,也可感染多种动物,可在人和动物之间传播,引起的戊型肝炎已被认为是一种人畜共患病,其中基因 3 型广泛分布于欧美和日本;基因 4 型流行于亚洲,是我国饲养的猪及我国人群散发 HEV 感染的优势基因型,容易感染老年及免疫力低下人群。

目前已发现黑猩猩、多种猴类、家养乳猪等对 HEV 易感,HEV 可在多种猴类中传代,连续传代后毒力无改变。

HEV 在碱性环境下较稳定,对高热、氯仿、氯化铯敏感。

HEV 的抗原抗体系统:采用免疫组织化学方法在约 40% 戊型肝炎病例肝组织标本中发现 HEV Ag,它主要定位于肝细胞质。血液中检测不到 HEV Ag。抗 HEV IgM 在发病初期产生,多数在 3 个月内阴转。因此,抗 HEV IgM 阳性是近期 HEV 感染的标志。抗 HEV IgG 持续时间在不同病例差异较大,多数于发病后 6~12 个月阴转,但亦有持续几年甚至十多年者。

HEV RNA:戊型肝炎患者发病早期,粪便和血液中存在 HEV,但持续时间不长。

【流行病学】

我国是病毒性肝炎的高发区。甲型肝炎人群流行率(抗 HAV 阳性)约 80%。全世界 HBsAg 携带者约 3.5 亿,其中我国 1 亿左右。全球 HCV 感染者约 1.7 亿,我国人群抗 HCV 阳性者占 1%~3%,约 3000 万。丁型肝炎人群流行率约 1%,戊型肝炎约 20%。

(一) 甲型肝炎

1. 传染源　甲型肝炎无病毒携带状态,传染源为急性期患者和隐性感染者,后者数量远较前者多。粪便排毒期在起病前 2 周至血清内氨酸转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)高峰期后 1 周,少数患者可延长至其病后 30 天。当血清抗 HAV 出现时,粪便排毒基本停止。某些动物如长臂猿、黑猩猩等曾分离到 HAV,但作为传染源意义不大。

2. 传播途径　HAV 主要由粪—口途径传播。粪便污染饮用水源、食物、蔬菜、玩具等可引起流行。水源或食物污染可致暴发流行,如 1988 年上海暴发甲型肝炎流行,4 个月内发生 31 万例,是由食用受粪便污染的未煮熟毛蚶引起。日常生活接触多为散发性发病,输血后甲型肝炎极罕见。

3. 易感人群　抗 HAV 阴性者均为易感人群。6 个月以下的婴儿有来自母亲的抗 HAV 抗

笔记

体而不易感，6个月龄后，血中抗-HAV逐渐消失而成为易感者。在我国，大多在幼儿、儿童、青少年时期获得感染，以隐性感染为主，成人抗HAV IgG的检出率达80%。甲型肝炎的流行率与居住条件、卫生习惯及教育程度有密切关系，农村高于城市，发展中国家高于发达国家。随着社会发展和卫生条件改善，感染年龄有后移的趋向。感染后可产生持久免疫。

（二）乙型肝炎

1. 传染源 主要是急、慢性乙型肝炎患者和病毒携带者。急性患者在潜伏期末及急性期有传染性。慢性患者和病毒携带者作为传染源的意义最大，其传染性与体液中HBV DNA含量成正比关系。

2. 传播途径 人类因含HBV体液或血液进入机体而获得感染，具体传播途径主要有下列几种：

（1）母婴传播：包括宫内感染、围生期传播、分娩后传播。宫内感染主要经胎盘获得，约占HBsAg阳性母亲的5%，可能与妊娠期胎盘轻微剥离有关。经精子或卵子传播的可能性未被证实。围生期传播或分娩过程是母婴传播的主要方式，婴儿因破损的皮肤或黏膜接触母血、羊水或阴道分泌物而传染。分娩后传播主要由于母婴间密切接触。在我国，母婴传播显得特别重要，人群中HBsAg阳性的HBV携带者中30%以上是由其传播积累而成。

（2）血液、体液传播：血液中HBV含量很高，微量的污染血进入人体即可造成感染，如输血及血制品、注射、手术、针刺、共用剃刀和牙刷、血液透析、器官移植等均可传播。目前经血液、注射传播仍将占重要地位。随着一次性注射用品的普及，医源性传播有下降趋势。虽然对供血员进行严格筛选，但不能筛除HBsAg阴性的HBV携带者。现已证实唾液、汗液、精液、阴道分泌物、乳汁等体液含有HBV，密切的生活接触、性接触等亦是获得HBV感染的可能途径。

（3）其他传播途径：虽然经破损的消化道、呼吸道黏膜或昆虫叮咬在理论上有可能，但实际意义未必重要。

3. 易感人群 抗HBs阴性者均为易感人群。婴幼儿是获得HBV感染的最危险时期。新生儿通常不具有来自母体的先天性抗HBs，因而普遍易感。高危人群包括HBsAg阳性母亲的新生儿、HBsAg阳性者的家属、反复输血及血制品者（如血友病患者）、血液透析患者、多个性伴侣者、静脉药瘾者、接触血液的医务工作者等。感染后或疫苗接种后出现抗HBs者有免疫力。

4. 流行特征

（1）有地区性差异：按流行的严重程度分为低、中、高度三种流行地区。低度流行区HBsAg携带率0.2%~0.5%，以北美、西欧、澳大利亚为代表。中度流行区HBsAg携带率2%~7%，以东欧、地中海、日本、俄罗斯为代表。高度流行区HBsAg携带率8%~20%，以热带非洲、东南亚和中国为代表。据2006年全国肝炎流行病学调查，我国HBsAg总阳性率为7.18%，5岁以下儿童的HBsAg阳性率为0.96%。乡村高于城市，南方高于北方，西部高于东部。

（2）有性别差异：男性高于女性，男女比例约为1.4∶1。

（3）无明显季节性。

（4）以散发为主。

（5）有家庭聚集现象：此现象与母婴传播及日常生活接触传播有关。

（6）婴幼儿感染多见。

（三）丙型肝炎

1. 传染源 急、慢性患者和无症状病毒携带者。慢性患者和病毒携带者有更重要的传染源意义。

2. 传播途径 类似乙型肝炎，由于体液中HCV含量较少，且为RNA病毒，外界抵抗力较低，其传播较乙型肝炎局限。主要通过肠道外途径传播。

（1）输血及血制品：曾是最主要的传播途径，输血后肝炎70%以上是丙型肝炎。随着筛查方

笔记

法的改善，此传播方式已得到明显控制，但抗HCV阴性的HCV携带供血员尚不能筛除，输血仍有传播丙型肝炎的可能，特别是反复输血、血制品者。

(2) 注射、针刺、器官移植、骨髓移植、血液透析：如静脉注射毒品、使用非一次性注射器和针头等。器官移植、骨髓移植及血液透析患者亦是高危人群。

(3) 生活密切接触传播：散发的HCV感染者中约40%无明确的输血及血制品注射史，称为社区获得性，其中的大部分由生活密切接触传播。

(4) 性传播：多个性伴侣及同性恋者属高危人群。

(5) 母婴传播：HCV RNA阳性母亲传播给新生儿的几率约4%~7%。

3. 易感人群　人类对HCV普遍易感。抗HCV并非保护性抗体，感染后对不同株无保护性免疫。

（四）丁型肝炎

传染源和传播途径与乙型肝炎相似。与HBV以重叠感染或同时感染形式存在。我国西南地区感染率较高，在HBsAg阳性人群中超过3%。人类对HDV普遍易感。抗HDV不是保护性抗体。

（五）戊型肝炎

传染源和传播途径与甲型肝炎相似，但有如下特点：

1. 暴发流行均由于粪便污染水源所致。散发多由于不洁食物或饮品所引起。
2. 隐性感染多见，显性感染主要发生于成年。
3. 原有慢性HBV感染者或晚期孕妇感染HEV后病死率高。
4. 有春、冬季高峰。
5. 抗HEV多在短期内消失，少数可持续1年以上。

【发病机制与病理解剖】

（一）发病机制

1. 甲型肝炎　HAV经口进入体内后，由肠道进入血流，引起短暂的病毒血症，约1周后进入肝细胞内复制，两周后由胆汁排出体外。HAV引起肝细胞损伤的机制尚未完全明了，目前认为在感染早期，由于HAV大量增殖，使肝细胞轻微破坏。随后细胞免疫起了重要作用，由于HAV抗原性较强，容易激活特异性$CD8^{+}$T淋巴细胞，通过直接作用和分泌细胞因子(如γ干扰素)使肝细胞变性、坏死。在感染后期体液免疫亦参与其中，抗HAV产生后可能通过免疫复合物机制使肝细胞破坏。

2. 乙型肝炎　HBV感染自然史：HBV感染的自然病程是复杂和多变的，同时受到很多因素的影响，包括感染的年龄、病毒因素(HBV基因型、病毒变异和病毒复制的水平)、宿主因素(性别、年龄和免疫状态)和其他外源性因素，如同时感染其他嗜肝病毒和嗜酒等。临床上HBV感染包括从症状不明显的肝炎到急性有症状的肝炎，甚至急性重型肝炎，从非活动性HBsAg携带状态到慢性肝炎、肝硬化等各种状况，大约15%~40%的慢性HBV感染者会发展为肝硬化和晚期肝病。慢性HBV感染的自然病程一般可分为以下四个阶段(图2-2)：

第一阶段为免疫耐受期，其特点是HBV复制活跃，血清HBsAg和HBeAg阳性，HBV DNA滴度较高($>10^{5}$拷贝/ml)，血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平正常或轻度升高，肝组织学无明显异常或有轻度异常。患者临床表现无症状，常见于围生期感染的患者，可持续存在数十年。

第二阶段为免疫清除期，患者免疫耐受消失进入免疫活跃期，表现为HBV DNA滴度下降、ALT升高和肝组织学有坏死炎症等，这一阶段可以持续数月到数年。

第三阶段为非活动或低(非)复制期，这一阶段表现为HBeAg阴性，抗HBe阳性，HBV DNA检测不到(PCR法)或低于检测下限，ALT/AST水平正常，肝细胞坏死炎症缓解，这一阶段也称为

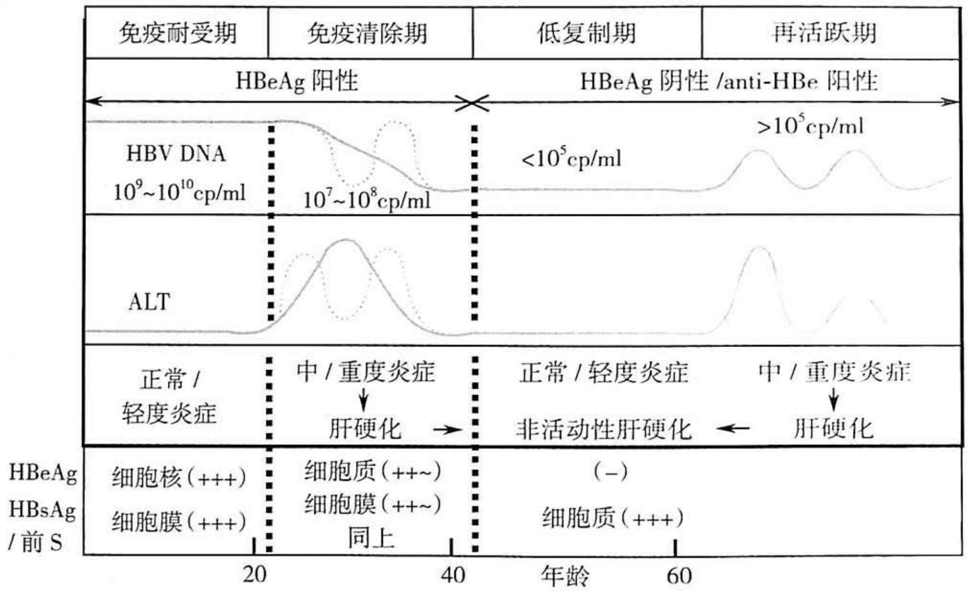


图 2-2 慢性乙型肝炎的自然病程

非活动性 HBsAg 携带状态。

第四阶段为再活跃期，非活动性抗原携带状态可以持续终生，但也有部分患者可能随后出现自发的或免疫抑制等导致 HBV DNA 复制，出现伴或不伴 HBeAg 血清转换，HBV DNA 滴度升高和 ALT 升高。

儿童和成人 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者中，于 5 年和 10 年后发展为非活动或低（非）复制期的比例分别为 50% 和 70%。前 C 区和 C 区变异株可以通过阻止和下调 HBeAg 表达而引起 HBeAg 的血清转换，患者可有肝炎反复发作。成人慢性 HBV 感染者每年有 0.1%~1% 的人出现 HBsAg 的血清消除。

感染 HBV 的年龄是判断慢性化的最好指标，感染的年龄越轻，慢性化的可能性越高。在围生期和婴幼儿时期感染 HBV 者，分别有 90% 和 25%~30% 发展成慢性感染；在青少年和成人期感染 HBV 者，仅 5%~10% 发展成慢性，一般无免疫耐受期。在 6 岁以前感染的人群，约 25% 在成年时发展成肝硬化和 HCC，但有少部分与 HBV 感染相关的 HCC 患者无肝硬化证据。慢性乙型肝炎患者中，肝硬化失代偿的年发生率约 3%，5 年累计发生率约 16%。发展为肝硬化的患者一般大于 30 岁，通常伴有炎症活动和病毒再激活，往往有早期肝功能失代偿的表现。病死率与肝硬化和肝细胞肝癌的发生发展有关。慢性乙型肝炎、代偿期和失代偿期肝硬化的 5 年病死率分别为 0~2%、14%~20% 和 70%~86%。

乙型肝炎的发病机制非常复杂，目前尚未完全明了。HBV 侵入人体后，未被单核 - 吞噬细胞系统清除的病毒到达肝脏或肝外组织，如胰腺、胆管、脾、肾、淋巴结、骨髓等。病毒包膜与肝细胞膜融合，导致病毒侵入。HBV 进入肝细胞后即开始其复制过程，HBV DNA 进入细胞核形成共价闭合环状 DNA（covalently closed circular DNA，cccDNA），以 cccDNA 为模板合成前基因组 mRNA，前基因组 mRNA 进入胞质作为模板合成负链 DNA，再以负链 DNA 为模板合成正链 DNA，两者形成完整的 HBV DNA。HBV 复制过程非常特殊：细胞核内有稳定的 cccDNA 存在；有一个反转录步骤。

肝细胞病变主要取决于机体的免疫应答，尤其是细胞免疫应答。免疫应答既可清除病毒，亦可导致肝细胞损伤，甚至诱导病毒变异。各种原因导致 HBV 复制增加均可启动机体免疫对 HBV 应答反应。机体免疫反应不同，导致临床表现各异。当机体处于免疫耐受状态，不发生免疫应答，多成为无症状携带者；当机体免疫功能正常时，多表现为急性肝炎，成年感染 HBV 者常

属于这种情况，大部分患者可彻底清除病毒；当机体免疫功能低下、不完全免疫耐受、自身免疫反应产生、HBV 基因突变逃避免疫清除等情况下，可导致慢性肝炎；当机体处于超敏反应，大量抗原 - 抗体复合物产生并激活补体系统，以及在肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、白细胞介素 -1（interleukin-1，IL1）、IL6、内毒素等参与下，导致大片肝细胞坏死，发生重型肝炎。

乙型肝炎的肝外损伤主要由免疫复合物引起。急性乙型肝炎早期偶尔出现的血清病样表现很可能是循环免疫复合物沉积在血管壁和关节腔滑膜并激活补体所致，此时血清补体滴度通常显著下降；慢性乙型肝炎时循环免疫复合物可沉积在血管壁，导致膜性肾小球肾炎伴发肾病综合征，在肾小球基底膜上可检出 HBsAg、免疫球蛋白和补体 C3；免疫复合物也可导致结节性多动脉炎。这些免疫复合物多是抗原过剩的免疫复合物。

乙型肝炎慢性化的发生机制尚未充分明了，有证据表明，免疫耐受是关键因素之一。由于 HBeAg 是一种可溶性抗原，HBeAg 的大量产生可能导致免疫耐受。免疫抑制亦与慢性化有明显关系。慢性化还可能与遗传因素有关。初次感染 HBV 的年龄越小，慢性携带率越高。可能由于免疫系统发育未成熟，机体处于免疫耐受状态，不发生免疫应答。成人急性乙型肝炎恢复后长期携带 HBsAg 则可能与遗传因素有关。

HBV 与 HCC 的关系密切。其发生机制现在认为首先由于 HBV 在肝细胞内与人体染色体整合，这是癌变的启动因素。整合后的肝细胞易于受到一系列的刺激而发生转化。HBV 的 X 蛋白和截断的前 S2/S 多肽作为增强子可反式激活各种细胞促进因子，后者与各种生长因子的共同作用下，促进已整合的肝细胞转化。此外，某些原癌基因如 N-ras 基因可被激活，某些抑癌基因如 P53 基因可能产生突变，均可促进癌变的发生。大部分肝癌发生在 HBV 感染晚期，尤以肝硬化基础上发生多见，且与家系遗传背景有密切关系。

3. 丙型肝炎　HCV 感染的自然史：由于大多数 HCV 感染者在急性期及慢性感染早期症状隐匿，所以，确切的 HCV 感染后自然史很难评估。急性 HCV 感染一般临床表现较轻，也可能出现较重的临床表现，但很少出现重型肝炎，且往往几周后随着 ALT 的降低，症状更加隐匿。丙型肝炎的慢性化率为 60%~85%。一旦慢性丙型肝炎发生后，HCV RNA 滴度开始稳定，自发痊愈的病例很少见。除非进行有效的抗病毒治疗，否则 HCV RNA 很少发生自发清除。和乙型肝炎相反，年轻的丙型肝炎患者的慢性化率较低，20 岁以下的丙型肝炎患者慢性化率为 30%，而 40 岁的患者高达 76%。在感染 20 年后，感染时小于 20 岁、21~30 岁、31~40 岁、41~50 岁和大于 50 岁的感染者分别有 2%、6%、10%、37% 和 63% 发生肝硬化。女性 HCV 感染者慢性化率低，特别是年轻女性。在感染 17~20 年后，只有 2%~4% 发展为肝硬化。HCV 相关肝细胞癌发生率在感染 30 年后平均为 1%~3%，主要见于肝硬化和进展性肝纤维化患者，一旦发展成为肝硬化，肝癌的年发生率约为 1%~7%。

HCV 进入体内后，首先引起病毒血症，病毒血症间断地出现于整个病程。第 1 周即可从血液或肝组织中用 PCR 法检出 HCV RNA。第 2 周开始，可检出抗 HCV。少部分病例感染 3 个月后才检测到抗 HCV。目前认为 HCV 致肝细胞损伤有下列因素的参与：

（1）HCV 直接杀伤作用：HCV 在肝细胞内复制干扰细胞内大分子的合成，增加溶酶体膜的通透性引起细胞病变；另外，HCV 表达产物（蛋白）对肝细胞有毒性作用。

（2）宿主免疫因素：肝组织内存在 HCV 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞（$CD8^{+}T$ 细胞），可攻击 HCV 感染的肝细胞。另外，$CD4^{+}T$ 细胞被致敏后分泌的细胞因子，在协助清除 HCV 的同时，也导致了免疫损伤。

（3）自身免疫：HCV 感染者常伴有自身免疫改变，如胆管病理损伤与自身免疫性肝炎相似；常合并自身免疫性疾病，血清中可检出多种自身抗体，如抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗单链 DNA 抗体、抗线粒体抗体等，均提示自身免疫机制的参与。

（4）细胞凋亡：正常人肝组织无 Fas 分子的表达，HCV 感染肝细胞内有较大量 Fas 表达，同

时，HCV 可激活 CTL 表达 FasL，Fas 和 FasL 是一对诱导细胞凋亡的膜蛋白分子，两者结合导致细胞凋亡。

HCV 感染后易慢性化，50%~80% 的患者转为慢性。慢性化的可能机制主要有以下内容：

(1) HCV 的高度变异性：HCV 在复制过程中由于依赖 RNA 的 RNA 聚合酶缺乏校正功能，复制过程容易出错；同时由于机体免疫压力，使 HCV 不断发生变异，甚至在同一个体出现准种毒株，来逃避机体的免疫监视，导致慢性化。

(2) HCV 对肝外细胞的泛嗜性：特别是存在于外周血单核细胞中的 HCV，可能成为反复感染肝细胞的来源。

(3) HCV 在血液中滴度低，免疫原性弱，机体对其免疫应答水平低下，甚至产生免疫耐受，造成病毒持续感染。

HCV 与 HCC 的关系也很密切。HCV 与 HBV 不同，它不经过与肝细胞染色体整合的过程。从 HCV 感染到 HCC 的发生通常要经过慢性肝炎和肝硬化的阶段。现在认为，慢性炎症导致肝细胞不断的破坏和再生是 HCC 发生的重要因素。

4. 丁型肝炎 HDV 的复制效率高，感染的肝细胞内含大量 HDV。丁型肝炎的发病机制还未完全阐明，目前认为 HDV 本身及其表达产物对肝细胞有直接作用，但尚缺乏确切证据。另外，HDV Ag 的抗原性较强，有资料显示是特异性 CD8+T 细胞攻击的靶抗原，因此，宿主免疫反应参与了肝细胞的损伤。

5. 戊型肝炎 发病机制尚不清楚，可能与甲型肝炎相似。细胞免疫是引起肝细胞损伤的主要原因。HEV 经消化道侵入人体后，在肝脏复制，从潜伏期后半段开始，HEV 开始在胆汁中出现，随粪便排出体外，并持续至起病后 1 周左右。同时病毒进入血流导致病毒血症。

（二）病理解剖

1. 基本病变 病毒性肝炎以肝损害为主，肝外器官可有一定损害。各型肝炎的基本病理改变表现为肝细胞变性、坏死，同时伴有不同程度的炎症细胞浸润、间质增生和肝细胞再生。

肝细胞变性通常表现为气球样变和嗜酸性变。病变早期以气球样变（ballooning degeneration）为主，表现为肝细胞肿胀，胞核浓缩，胞质颜色变浅、透亮，状如气球。一些肝细胞体积缩小，胞核固缩甚至消失，由于核酸含量减少，胞质嗜酸性染色增强，呈伊红色圆形小体，称嗜酸性小体（eosinophilic body），此为嗜酸性变（acidophilic degeneration）。

肝细胞坏死根据坏死的形态、范围可分为单细胞坏死、点状坏死（spotty necrosis，肝小叶内数个肝细胞坏死）、灶状坏死（focal necrosis，肝小叶内小群肝细胞坏死）、碎屑状坏死（piecemeal necrosis，PN，肝实质与间质之间肝细胞的坏死）、桥接坏死（bridging necrosis，BN，小叶中央静脉之间或中央静脉与汇管区之间或汇管区之间形成的条索状肝细胞坏死）、融合坏死（confluent necrosis，多个小叶范围融合的坏死）。

炎症细胞浸润是判断炎症活动度的一个重要指标，浸润细胞主要为淋巴细胞，以 $CD8^+$ 或 $CD4^+$ 的 T 细胞为主，其他尚有单核细胞、浆细胞和组织细胞。

间质增生包括 Kupffer 细胞增生，间叶细胞和成纤维细胞增生，细胞外基质（excracellular matrix，ECM）增多和纤维化形成。

再生的肝细胞体积较大，沿网状支架生长，当网状支架塌陷时，再生肝细胞可排列成结节状，导致肝小叶结构紊乱。

最近有研究发现骨髓干细胞可诱导分化为肝细胞，其中间细胞可能为肝细胞索上的卵圆细胞。肝脏出现病变时卵圆细胞被激活并增殖。骨髓干细胞—卵圆细胞—肝细胞的演进关系有待阐明。

2. 各临床型肝炎的病理特点

笔记

(1) 急性肝炎（acute hepatitis）：肝脏肿大，肝细胞气球样变和嗜酸性变，形成点、灶状坏死，汇

管区炎症细胞浸润，坏死区肝细胞增生，网状支架和胆小管结构正常。黄疸型病变较非黄疸型重，有明显的肝细胞内胆汁淤积。急性肝炎如出现碎屑状坏死，提示极可能转为慢性。甲型和戊型肝炎，在汇管区可见较多的浆细胞；乙型肝炎汇管区炎症不明显；丙型肝炎有滤泡样淋巴细胞聚集和较明显的脂肪变性。

（2）慢性肝炎（chronic hepatitis）：病理诊断主要按炎症活动度和纤维化程度进行分级（G）和分期（S），见表 2-1。

表 2-1　慢性肝炎分级、分期标准

炎症活动度（G）			纤维化程度（S）	
级	汇管区及周围	小叶	期	纤维化程度
0	无炎症	无炎症	0	无
1	汇管区炎症	变性及少数点、灶状坏死灶	1	汇管区纤维化扩大，局限窦周及小叶内纤维化
2	轻度 PN	变性，点、灶状坏死或嗜酸性小体	2	汇管区周围纤维化，纤维间隔形成，小叶结构保留
3	中度 PN	变性、融合坏死或见 BN	3	纤维间隔伴小叶结构紊乱，无肝硬化
4	重度 PN	BN 范围广，多小叶坏死	4	早期肝硬化

病理诊断与临床分型的关系：轻度慢性肝炎时，G1~2，S0~2 期；中度慢性肝炎时，G3，S1~3；重度慢性肝炎时，G4，S2~4。

（3）重型肝炎（severe hepatitis）：①急性重型肝炎：发病初肝脏无明显缩小，约 1 周后肝细胞大块坏死或亚大块坏死或桥接坏死，坏死肝细胞占 2/3 以上，周围有中性粒细胞浸润，无纤维组织增生，亦无明显的肝细胞再生。肉眼观肝体积明显缩小，由于坏死区充满大量红细胞而呈红色，残余肝组织淤胆而呈黄绿色，故称之为红色或黄色肝萎缩；②亚急性重型肝炎：肝细胞呈亚大块坏死，坏死面积小于 1/2。肝小叶周边可见肝细胞再生，形成再生结节，周围被增生胶原纤维包绕，伴小胆管增生，淤胆明显。肉眼肝脏表面见大小不等的小结节；③慢性重型肝炎：在慢性肝炎或肝硬化病变基础上出现亚大块或大块坏死，大部分病例尚可见桥接及碎屑状坏死。

（4）肝炎肝硬化（cirrhosis）：①活动性肝硬化：肝硬化伴明显炎症，假小叶边界不清；②静止性肝硬化：肝硬化结节内炎症轻，假小叶边界清楚。

（5）淤胆型肝炎（cholestatic hepatitis）：除有轻度急性肝炎变化外，还有毛细胆管内胆栓形成，肝细胞内胆色素滞留，出现小点状色素颗粒。严重者肝细胞呈腺管状排列，吞噬细胞肿胀并吞噬胆色素。汇管区水肿和小胆管扩张，中性粒细胞浸润。

（6）慢性无症状携带者（chronic asymptomatic carrier，AsC）：约 10% 携带者肝组织正常，称为非活动性携带者（inactive carrier）；其余称为活动性携带者（active carrier），部分表现为轻微病变，部分则表现为慢性肝炎甚至肝硬化病理改变。由于病变分布不均匀，取材部位对无症状携带者的病理诊断有一定影响。

病理改变与临床诊断符合率约为 40%~80%。

【病理生理】

（一）黄疸

以肝细胞性黄疸为主。肝细胞膜通透性增加及胆红素的摄取、结合、排泄等功能障碍可引起黄疸，大多数病例有不同程度的肝内梗阻性黄疸。

（二）肝性脑病

1. 血氨及其他毒性物质的潴积　目前认为是肝性脑病（hepatic encephalopathy）产生的主要

笔记

原因。大量肝细胞坏死时，肝脏解毒功能降低；肝硬化时门 - 腔静脉短路，均可引起血氨及其他有毒物质，如短链脂肪酸、硫醇、某些有毒氨基酸（如色氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸等）的潴积，导致肝性脑病。

2. 支链氨基酸 / 芳香氨基酸比例失调　重型肝炎时芳香氨基酸（苯丙氨酸、酪氨酸等）显著升高，而支链氨基酸（缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸等）正常或轻度减少；肝硬化时则芳香氨基酸升高和支链氨基酸减少。

3. 假性神经递质假说　肝功能衰竭时，某些胺类物质（如羟苯乙醇胺）不能被清除，通过血 - 脑屏障取代正常的神经递质，导致肝性脑病。

肝性脑病的诱因有：大量利尿引起低钾和低钠血症、消化道大出血、高蛋白饮食、合并感染、使用镇静剂、大量放腹水等。

（三）出血

重型肝炎肝细胞坏死时凝血因子合成减少，肝硬化脾功能亢进致血小板减少，DIC 导致凝血因子和血小板消耗，少数并发血小板减少性紫癜或再生障碍性贫血等都可引起出血。

（四）急性肾功能不全

急性肾功能不全又称肝肾综合征（hepatorenal syndrome）或功能性肾衰竭。重型肝炎或肝硬化时，由于内毒素血症、肾血管收缩、肾缺血、前列腺素 E_2 减少、有效血容量下降等因素导致肾小球滤过率和肾血浆流量降低，引起急性肾功能不全。

（五）肝肺综合征

重型肝炎和肝硬化患者可出现肺水肿、间质性肺炎、盘状肺不张、胸腔积液和低氧血症等改变，统称为肝肺综合征，表现为低氧血症和高动力循环症，临床上可出现胸闷、气促、呼吸困难、胸痛、发绀、头昏等症状，严重者可致晕厥与昏迷。产生的根本原因是肺内毛细管扩张，出现动 - 静脉分流，严重影响气体交换功能所致。肝功能衰竭导致门脉循环受阻、门 - 腔静脉分流，使肠道细菌进入肺循环释放内毒素也可能是原因之一。

（六）腹水

重型肝炎和肝硬化时，由于醛固酮分泌过多和利钠激素的减少导致钠潴留。钠潴留是早期腹水产生的主要原因。门脉高压、低蛋白血症和肝淋巴液生成增多是后期腹水的主要原因。

【临床表现】

不同类型病毒引起的肝炎潜伏期不同，甲型肝炎 2~6 周，平均 4 周；乙型肝炎 1~6 个月，平均 3 个月；丙型肝炎 2 周 ~6 个月，平均 40 天；丁型肝炎 4~20 周；戊型肝炎 2~9 周，平均 6 周。

（一）急性肝炎

急性肝炎包括急性黄疸型肝炎和急性无黄疸型肝炎。各型病毒均可引起，甲、戊型不转为慢性，成年急性乙型肝炎约 10% 转为慢性，丙型超过 50%，丁型约 70% 转为慢性。

1. 急性黄疸型肝炎　临床经过的阶段性较为明显，可分为以下三期：

（1）黄疸前期：甲、戊型肝炎起病较急，约 80% 患者有发热伴畏寒。乙、丙、丁型肝炎起病相对较缓，仅少数有发热。此期主要症状有全身乏力、食欲减退、恶心、呕吐、厌油、腹胀、肝区痛、尿色加深等，肝功能改变主要为丙氨酸氨基酸转移酶（ALT）、天门冬氨酸转移酶（AST）升高，本期持续 5~7 天。

（2）黄疸期：尿黄加深，巩膜和皮肤出现黄疸，1~3 周内黄疸达高峰。部分患者可有一过性粪色变浅、皮肤瘙痒、心动徐缓等梗阻性黄疸表现。肝大，质软、边缘锐利，有压痛及叩痛。部分病例有轻度脾大。肝功能检查示 ALT 和胆红素升高，尿胆红素阳性，本期持续 2~6 周。

（3）恢复期：症状逐渐消失，黄疸消退，肝、脾回缩，肝功能逐渐恢复正常，本期持续 1~2 个月。总病程为 2~4 个月。

笔记

2. 急性无黄疸型肝炎　除无黄疸外，其他临床表现与黄疸型相似。无黄疸型发病率远高于黄疸型。无黄疸型通常起病较缓慢，症状较轻，主要表现为全身乏力、食欲下降、恶心、腹胀、肝区痛、肝大、有轻压痛及叩痛等。恢复较快，病程多在3个月内。有些病例无明显症状，易被忽视。

急性丙型肝炎的临床表现一般较轻，多无明显症状，少数病例有低热，血清ALT轻、中度升高。无黄疸型占2/3以上，即使是急性黄疸型病例，黄疸亦属轻度。

急性丁型肝炎可与HBV感染同时发生(同时感染，coinfection)或继发于HBV感染者中(重叠感染，superinfection)，其临床表现部分取决于HBV感染状态。同时感染者临床表现与急性乙型肝炎相似，大多数表现为黄疸型，有时可见双峰型ALT升高，分别表示HBV和HDV感染，预后良好，极少数可发展为重型肝炎。重叠感染者病情常较重，ALT升高可达数月之久，部分可进展为急性重型肝炎，此种类型大多会向慢性化发展。

戊型肝炎与甲型肝炎相似，但黄疸前期较长，平均10天，症状较重，自觉症状至黄疸出现后4~5天才开始缓解，病程较长。晚期妊娠妇女患戊型肝炎时，容易发生肝衰竭。HBV慢性感染者重叠戊型肝炎时病情较重，病死率增高。老年患者通常病情较重，病程较长，病死率较高。一般认为戊型肝炎无慢性化过程也无慢性携带状态，但临床观察、流行病学调查和肝组织检查均发现，3%~10%的急性戊型肝炎患者可有病程超过6个月的迁延现象。

（二）慢性肝炎

急性肝炎病程超过半年，或原有乙、丙、丁型肝炎急性发作再次出现肝炎症状、体征及肝功能异常者。发病日期不明确或虽无肝炎病史，但根据肝组织病理学或根据症状、体征、化验及B超检查综合分析符合慢性肝炎表现者。依据病情轻重可分为轻、中、重三度，依据HBeAg阳性与否可分为HBeAg阳性或阴性慢性乙型肝炎，分型有助于判断预后及指导抗病毒治疗。

1. 轻度　病情较轻，可反复出现乏力、头晕、食欲有所减退、厌油、尿黄、肝区不适、睡眠欠佳、肝稍大有轻触痛，可有轻度脾大。部分病例症状、体征缺如。肝功能指标仅1项或2项轻度异常。

2. 中度　症状、体征、实验室检查居于轻度和重度之间。

3. 重度　有明显或持续的肝炎症状，如乏力、食欲缺乏、腹胀、尿黄、便溏等，伴肝病面容、肝掌、蜘蛛痣、脾大，ALT和(或)AST反复或持续升高，白蛋白降低、丙种球蛋白明显升高。

（三）重型肝炎(肝衰竭)

重型肝炎(肝衰竭)的病因及诱因复杂，包括重叠感染(如乙型肝炎重叠其他肝炎病毒感染)、机体免疫状况、妊娠、HBV前C区突变、过度疲劳、精神刺激、饮酒、应用肝损药物、合并细菌感染、有其他合并症(如甲状腺功能亢进、糖尿病)等。表现为一系列肝衰竭症候群：极度乏力，严重消化道症状，神经、精神症状(嗜睡、性格改变、烦躁不安、昏迷等)，有明显出血现象，凝血酶原时间显著延长及凝血酶原活动度(PTA)<40%。黄疸进行性加深，胆红素每天上升≥17.1μmol/L或大于正常值10倍。可出现中毒性鼓肠，肝臭，肝肾综合征等。可见扑翼样震颤及病理反射，肝浊音界进行性缩小。胆酶分离，血氨升高等。

1. 分类　根据病理组织学特征和病情发展速度，重型肝炎(肝衰竭)可分为以下四类：

(1) 急性重型肝炎(急性肝衰竭，acute liver failure，ALF)：又称暴发型肝炎(fulminant hepatitis)，特征是起病急，发病2周内出现以Ⅱ度以上肝性脑病为特征的肝衰竭症候群。发病多有诱因。本型病死率高，病程不超过三周。

(2) 亚急性重型肝炎(亚急性肝衰竭，subacute liver failure，SALF)：又称亚急性肝坏死。起病较急，发病15天~26周内出现肝衰竭症候群。首先出现Ⅱ度以上肝性脑病者，称脑病型；首先出现腹水及其相关症候(包括胸水等)者，称为腹水型。晚期可有难治性并发症，如脑水肿，消化道大出血，严重感染，电解质紊乱及酸碱平衡失调。白细胞升高，血红蛋白下降，低血糖，低胆固醇，低胆碱酯酶。一旦出现肝肾综合征，预后极差。本型病程较长，常超过3周至数月。容易转

笔记

化为慢性肝炎或肝硬化。

(3) 慢加急性(亚急性)重型肝炎[慢加急性(亚急性)肝衰竭,acute-on-chronic liver failure,ACLF]:是在慢性肝病基础上出现的急性或亚急性肝功能失代偿。

(4) 慢性重型肝炎(慢性肝衰竭,chronic liver failure,CLF):是在肝硬化基础上,肝功能进行性减退导致的以腹水或门脉高压、凝血功能障碍和肝性脑病等为主要表现的慢性肝功能失代偿。

2. 分期 根据临床表现的严重程度,亚急性重型肝炎(亚急性肝衰竭)和慢加急性(亚急性)重型肝炎[慢加急性(亚急性)肝衰竭]可分为早期、中期和晚期。

(1) 早期:①极度乏力,并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状;②黄疸进行性加深(血清总胆红素≥171μmol/L 或每天上升≥17.1μmol/L);③有出血倾向,凝血酶原活动度(PTA)≤40%;④未出现肝性脑病或明显腹水。

(2) 中期:肝衰竭早期表现基础上,病情进一步发展,出现以下两条之一者:①出现Ⅱ度以下肝性脑病和(或)明显腹水;②出血倾向明显(出血点或瘀斑),且 20%<PTA≤30%。

(3) 晚期:在肝衰竭中期表现基础上,病情进一步加重,出现以下三条之一者:①有难治性并发症,如肝肾综合征、上消化道大出血、严重感染和难以纠正的电解质紊乱等;②出现Ⅲ度以上肝性脑病;③有严重出血倾向(注射部位瘀斑等),PTA≤20%。

肝炎的临床分期有利于有效的治疗。但实际上肝炎整个发病进展过程是连贯发展的,具有明显的时相性,如疾病进展期表现病情迅猛,及时有效的治疗对降低病死率有极大的帮助,进入疾病相对稳定的“平台期”或“缓解期”,进行有效的调理及防治并发症对疾病的康复有较大的意义。

(四) 淤胆型肝炎

淤胆型肝炎(cholestatic hepatitis)是以肝内淤胆为主要表现的一种特殊临床类型,又称为毛细胆管炎型肝炎。急性淤胆型肝炎起病类似急性黄疸型肝炎,大多数患者可恢复。在慢性肝炎或肝硬化基础上发生上述表现者,为慢性淤胆型肝炎。有梗阻性黄疸临床表现:皮肤瘙痒、粪便颜色变浅,肝大。肝功能检查血清总胆红素明显升高,以直接胆红素为主,γ-谷氨酰转肽酶(gamma glutamyltranspeptidase,γ-GT 或 GGT),碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP 或 AKP),总胆汁酸(total bile acid,TBA),胆固醇(cholesterol,CHO)等升高。有黄疸深,消化道症状较轻、ALT、AST 升高不明显,PT 无明显延长,PTA>60%。

(五) 肝炎肝硬化

根据肝脏炎症情况分为活动性与静止性两型。

(1) 活动性肝硬化:有慢性肝炎活动的表现,乏力及消化道症状明显,ALT 升高,黄疸,白蛋白下降。伴有腹壁、食管静脉曲张,腹水,肝缩小质地变硬,脾进行性增大,门静脉、脾静脉增宽等门脉高压症表现。

(2) 静止性肝硬化:无肝脏炎症活动的表现,症状轻或无特异性,可有上述体征。

根据肝组织病理及临床表现分为代偿性肝硬化和失代偿性肝硬化。

(1) 代偿性肝硬化:指早期肝硬化,属 Child-Pugh A 级。ALB≥35g/L,TBil<35μmol/L,PTA>60%。可有门脉高压症,但无腹水、肝性脑病或上消化道大出血。

(2) 失代偿性肝硬化:指中晚期肝硬化,属 Child-Pugh B、C 级。有明显肝功能异常及失代偿征象,如 ALB<35g/L,A/G<1.0,TBil>35μmol/L,PTA<60%。可有腹水、肝性脑病或门静脉高压引起的食管、胃底静脉明显曲张或破裂出血。

未达到肝硬化诊断标准,但肝纤维化表现较明显者,称为肝炎肝纤维化。主要根据组织病理学作出诊断,瞬时弹性波扫描(Fibroscan)及血清学指标如透明质酸(hyaluronic acid,HA)、Ⅲ型前胶原肽(procollagen Ⅲ peptide,PⅢP)、Ⅳ型胶原(collagen Ⅳ,C-Ⅳ)、层连蛋白(laminin,LN)等可供参考。

笔记

几种特殊人群的肝炎：①小儿病毒性肝炎：小儿急性肝炎多为黄疸型，以甲型肝炎为主。一般起病较急，黄疸前期较短，消化道症状和呼吸道症状较明显，早期易误诊为上呼吸道感染或消化道疾病。婴儿肝炎病情常较重，可发展为急性重型肝炎。小儿慢性肝炎以乙型和丙型多见，病情大多较轻。因小儿免疫系统发育不成熟，感染 HBV 后易形成免疫耐受状态，多无症状而成为隐性感染，或成为无症状 HBV 携带者。②老年病毒性肝炎：老年急性病毒性肝炎以戊型肝炎较多见，黄疸型为主。老年慢性肝炎较急性者为多，特点是黄疸较深，持续时间较长，易发生淤胆；合并症较多；肝衰竭发生率高，预后较差。③妊娠期合并肝炎：病情常较重，尤其以妊娠后期为严重，产后大出血多见，较易发展为肝衰竭，病死率较高。妊娠合并戊型肝炎时病死率可高达 30% 以上。

【实验室检查】

(一) 血常规

急性肝炎初期白细胞总数正常或略高，黄疸期白细胞总数正常或稍低，淋巴细胞相对增多，偶可见异型淋巴细胞。重型肝炎时白细胞可升高，红细胞及血红蛋白可下降。肝炎肝硬化伴脾功能亢进者可有血小板、红细胞、白细胞减少的“三少”现象。

(二) 尿常规

尿胆红素和尿胆原的检测有助于黄疸的鉴别诊断。肝细胞性黄疸时两者均阳性，溶血性黄疸以尿胆原为主，梗阻性黄疸以尿胆红素为主。

(三) 肝功能检查

1. 血清酶测定

(1) 丙氨酸氨基转移酶(ALT)：ALT 在肝细胞损伤时释放入血，是目前临床上反映肝细胞功能的最常用指标。ALT 对肝病诊断的特异性比天冬氨酸转氨酶(AST)高。急性肝炎时 ALT 明显升高，AST/ALT 常小于 1，黄疸出现后 ALT 开始下降。慢性肝炎和肝硬化时 ALT 轻度或(至)中度升高或反复异常，AST/ALT 常大于 1。重型肝炎患者可出现 ALT 快速下降，胆红素不断升高的“胆酶分离”现象，提示肝细胞大量坏死。

(2) 天冬氨酸氨基转移酶(AST)：此酶在心肌含量最高，依次为心、肝、骨骼肌、肾、胰。在肝脏，AST 80% 存在于肝细细胞线粒体中，仅 20% 在胞质。肝病时血清 AST 升高，提示线粒体损伤，病情易持久且较严重，通常与肝病严重程度呈正相关。急性肝炎时如果 AST 持续在高水平，有转为慢性肝炎的可能。

(3) 乳酸脱氢酶(LDH)：肝病时可显著升高，但肌病时亦可升高，须配合临床加以鉴别。

(4) γ- 氨酰转肽酶(γ-GT)：肝炎和肝癌患者可显著升高，在胆管炎症、阻塞的情况下更明显。

(5) 胆碱酸酶：由肝细胞合成，其活性降低提示肝细胞已有较明显损伤，其值愈低，提示病情愈重。

(6) 碱性磷酸酶(ALP 或 AKP)：正常人血清中 ALP 主要来源于肝和骨组织，ALP 测定主要用于肝病和骨病的临床诊断。当肝内或肝外胆汁排泄受阻时，肝组织表达的 ALP 不能排出体外而回流入血，导致血清 ALP 活性升高。儿童生长发育期可明显增加。

2. 血清蛋白　主要由白蛋白(A)、α_1、α_2、β 及 γ 球蛋白(G)组成。前 4 种主要由肝细胞合成，γ 球蛋白主要由浆细胞合成。白蛋白半衰期较长，约 21 天。急性肝炎时，血清蛋白质和量可在正常范围内。慢性肝炎中度以上、肝硬化(亚急性及慢性)、重型肝炎时白蛋白下降，γ 球蛋白升高，白 / 球(A/G)比例下降甚至倒置。

3. 胆红素　急性或慢性黄疸型肝炎时血清胆红素升高，活动性肝硬化时亦可升高且消退缓慢，重型肝炎常超过 171μmol/L。胆红素含量是反映肝细胞损伤严重程度的重要指标。直接胆红素在总胆红素中的比例尚可反映淤胆的程度。

笔记

4. PT(凝血酶原时间)、PTA(凝血酶原活动度)、INR(国际标准化比率)、PT 延长或 PTA 下降与肝损害严重程度密切相关。PTA≤40% 是诊断重型肝炎或肝衰竭的重要依据。INR(international normalized ratio)是根据 PT 与 ISI(国际敏感度指数)的比值计算而得出。健康成年人 INR 大约为 1.0,INR 值越大表示凝血功能越差。

5. 血氨　肝衰竭时清除氨的能力减退或丧失,导致血氨升高,常见于重型肝炎、肝性脑病患者。血氨升高常见于重型肝炎,提示肝性脑病存在。

6. 血糖　超过 40% 的重型肝炎患者有血糖降低。临床上应注意低血糖昏迷与肝性脑病的鉴别。

7. 血浆胆固醇　60%~80% 的血浆胆固醇来自肝脏。肝细胞严重损伤时,胆固醇在肝内合成减少,故血浆胆固醇明显下降,胆固醇愈低,预后愈险恶。梗阻性黄疸时胆固醇升高。

8. 补体　当肝细胞严重损害时,补体合成减少。临床检测 CH50 和 C3 补体对预后有评估作用。

9. 胆汁酸　血清中胆汁酸含量很低,当肝炎活动时胆汁酸升高。由于肝脏对胆红素和胆汁酸的运转系统不同,检测胆汁酸有助于鉴别胆汁淤积和高胆红素血症。

（四）甲胎蛋白

甲胎蛋白(AFP)含量的检测是筛选和早期诊断 HCC 的常规方法,但应注意有假阴性的情况。肝炎活动和肝细胞修复时 AFP 有不同程度的升高,应动态观察。

（五）肝纤维化指标

HA(透明质酸酶)、PⅢP(Ⅲ型前胶原氨基端肽)、CL-Ⅳ(Ⅳ型胶原)、LN(板层素或层粘连蛋白)、PH(脯氨酰羟化酶)等,对肝纤维化的诊断有一定参考价值,但缺乏特异性。

（六）病原学检查

1. 甲型肝炎

(1) 抗 HAV IgM:是新近感染的证据,是早期诊断甲型肝炎最简便而可靠的血清学标志。在发病后数天即可阳性,3~6 个月转阴。临床上多采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。

(2) 抗 HAV IgG:出现稍晚,于 2~3 个月达到高峰,持续多年或终身。属于保护性抗体,具有免疫力的标志。单份抗 HAV IgG 阳性表示受过 HAV 感染或疫苗接种后反应。如果急性期及恢复期双份血清抗 HAV IgG 滴度有 4 倍以上增长,亦是诊断甲型肝炎的依据。

其他检测方法如免疫电镜观察和鉴定 HAV 颗粒,体外细胞培养分离病毒,cDNA-RNA 分子杂交法检测 HAV RNA,反转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测 HAV RNA 等,临床少用,只用于实验研究。

2. 乙型肝炎

(1) HBsAg 与抗 HBs:常用 ELISA 法检测。HBsAg 在感染 HBV 两周后即可阳性。HBsAg 阳性反映现症 HBV 感染,阴性不能排除 HBV 感染。抗 HBs 为保护性抗体,阳性表示对 HBV 有免疫力。少部分病例始终不产生抗 HBs。HBsAg 和抗 HBs 同时阳性可出现在 HBV 感染恢复期,此时 HBsAg 尚未消失,抗 HBs 已产生;另一情形是 S 基因发生变异,原型抗 HBs 不能将其清除;或抗 HBs 阳性者感染了免疫逃避株等。

(2) HBeAg 与抗 HBe:常用 ELISA 法检测。急性 HBV 感染时 HBeAg 的出现时间略晚于 HBsAg。HBeAg 与 HBV DNA 有良好的相关性,因此,HBeAg 的存在表示病毒复制活跃且有较强的传染性。HBeAg 消失而抗 HBe 产生称为血清转换。抗 HBe 阳转后,病毒复制多处于静止状态,传染性降低。长期抗 HBe 阳性者并不代表病毒复制停止或无传染性,研究显示 20%~50% 仍可检测到 HBV DNA,部分可能由于前 C 区基因变异,导致不能形成 HBeAg。

(3) HBcAg 与抗 HBc:血清中 HBcAg 主要存在于 HBV 完整颗粒(Dane 颗粒)的核心,游离的极少,常规方法不能检出。HBcAg 与 HBV DNA 呈正相关,HBcAg 阳性表示 HBV 处于复制状态,

笔记

有传染性。

抗 HBc IgM 是 HBV 感染后较早出现的抗体，在发病第 1 周即可出现，持续时间差异较大，多数在 6 个月内消失。高滴度的抗 HBc IgM 对诊断急性乙型肝炎或慢性乙型肝炎急性发作有帮助。抗 HBc IgM 的检测受类风湿因子（RF）的影响较大，低滴度的抗 HBc IgM 应注意假阳性。抗 HBc IgG 在血清中可长期存在，高滴度的抗 HBc IgG 表示现症感染，常与 HBsAg 并存；低滴度的抗 HBc IgG 表示过去感染，常与抗 HBs 并存。单一抗 HBc IgG 阳性者可以是过去感染，因其可长期存在；亦可以是低水平感染，特别是高滴度者。

(4) HBV DNA：是病毒复制和传染性的直接标志。目前常用聚合酶链反应（PCR）和分子杂交检测。分子杂交敏感性较低，目前临床已少用。以分子杂交为基础的基因芯片技术尚在研制阶段。PCR 技术灵敏，定性方法对临床诊断有帮助，但易因实验污染出现假阳性。定量方法如分支链信号扩大技术（bDNA）、荧光定量技术等对于判断病毒复制程度，传染性大小，抗病毒药物疗效等有重要意义。HBV DNA 检测方面，还有前 C 区变异、基因分型及基因耐药变异位点等检测。前 C 区变异可能与重型肝炎发生有关，我国主要基因型为 B 和 C 型，基因分型对预后判断及抗病毒药物疗效等有一定意义，而基因耐药变异位点检测对核苷类似物抗病毒治疗有重要意义。

(5) 组织中 HBV 标志物的检测：可用免疫组织化学方法检测肝组织中 HBsAg、HBcAg 的存在及分布，原位杂交或原位 PCR 方法可检测组织中 HBV DNA 的存在及分布。对血清中 HBV 标志物阴性患者的诊断有较大意义。由于需要肝组织活检，方法烦琐等，其应用受到一定限制。

3. 丙型肝炎

(1) 抗 HCV IgM 和抗 HCV IgG：HCV 抗体不是保护性抗体，是 HCV 感染的标志。抗 HCV IgM 在发病后即可检测到，一般持续 1~3 个月，因此抗 HCV IgM 阳性提示现症 HCV 感染。抗 HCV IgM 的检测受较多因素的影响，如球蛋白、RF 等，稳定性不如抗 HCV IgG。抗 HCV IgG 阳性提示现症感染或既往感染。

(2) HCV RNA：HCV 在血液中含量很少，常采用巢式（nested）PCR 以提高检出率。HCV RNA 阳性是病毒感染和复制的直接标志。HCV RNA 定量方法包括 bDNA 探针技术、竞争 PCR 法、荧光定量法等，定量测定有助于了解病毒复制程度、抗病毒治疗的选择及疗效评估等。

(3) HCV 基因分型：HCV RNA 基因分型方法较多，国内外在抗病毒疗效考核研究中，应用 Simmonds 等 1~6 型分型法最为广泛。HCV RNA 基因分型结果有助于判定治疗的难易程度及制订抗病毒治疗的个体化方案。

(4) 组织中 HCV 标志物的检测基本同 HBV，可检测 HCV 抗原及 HCV RNA。

4. 丁型肝炎

(1) HDV Ag、抗 HDV IgM 及抗 HDV IgG：HDV Ag 是 HDV 颗粒内部成分，阳性是诊断急性 HDV 感染的直接证据。HDV Ag 在病程早期出现，持续时间平均为 21 天，随着抗 HDV 的产生，HDV Ag 多以免疫复合物形式存在，此时检测 HDV Ag 为阴性。在慢性 HDV 感染中，由于有高滴度的抗 HDV，HDV Ag 多为阴性。抗 HDV IgM 阳性是现症感染的标志，当感染处于 HDV Ag 和抗 HDV IgG 之间的窗口期时，可仅有抗 HDV IgM 阳性。抗 HDV IgG 不是保护性抗体，高滴度抗 HDV IgG 提示感染的持续存在，低滴度提示感染静止或终止。

(2) HDV RNA：血清或肝组织中 HDV RNA 是诊断 HDV 感染最直接的依据。可采用分子杂交和 RT-PCR 方法检测。

5. 戊型肝炎

(1) 抗 HEV IgM 和抗 HEV IgG：抗 HEV IgM 在发病初期产生，是近期 HEV 感染的标志，大多数在 3 个月内阴转。抗 HEV IgG 在急性期滴度较高，恢复期则明显下降。如果抗 HEV IgG 滴度较高，或由阴性转为阳性，或由低滴度升为高滴度，或由高滴度降至低滴度甚至阴转，均可诊

笔记

断为 HEV 感染。抗 HEV IgG 持续时间报道不一，较多认为于发病后 6~12 个月阴转，亦有报道持续几年甚至十多年。少数戊型肝炎患者始终不产生抗 HEV IgM 和抗 HEV IgG，两者均阴性时不能完全排除戊型肝炎。

(2) HEV RNA：采用 RT-PCR 法在粪便和血液标本中检测到 HEV RNA，可明确诊断。

(七) 影像学检查

B 型超声有助于鉴别阻塞性黄疸、脂肪肝及肝内占位性病变。对肝硬化有较高的诊断价值，能反映肝脏表面变化，门静脉、脾静脉直径，脾脏大小，胆囊异常变化，腹水等。在重型肝炎中可动态观察肝脏大小变化等。彩色超声尚可观察到血流变化。CT、MRI 的应用价值基本同 B 超，但价格较昂贵。

(八) 肝组织病理检查

肝组织病理检查对明确诊断、衡量炎症活动度、纤维化程度及评估疗效具有重要价值。还可在肝组织中原位检测病毒抗原或核酸，以助确定病毒复制状态。

【并发症】

肝内并发症多发生于 HBV 和(或) HCV 感染，主要有肝硬化、肝细胞癌、脂肪肝。肝外并发症包括胆道炎症、胰腺炎、糖尿病、甲状腺功能亢进、再生障碍性贫血、溶血性贫血、心肌炎、肾小球肾炎、肾小管性酸中毒等。

不同病原所致重型肝炎均可发生严重并发症，主要有：

1. 肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE) 肝功能不全所引起的神经精神症候群，可发生于重型肝炎和肝硬化。常见诱因有上消化道出血、高蛋白饮食、感染、大量排钾利尿、大量放腹水、使用镇静剂等，其发生可能是多因素综合作用的结果。

肝性脑病根据临床症状、体征及脑电波异常程度分为四度：Ⅰ度，轻型肝性脑病，以精神症状为主，有性格行为改变，定时、定向、计算力等异常。Ⅱ度，中型肝性脑病，以神经症状为主，扑翼样震颤可引出，肌张力增强，腱反射亢进，嗜睡，脑电图有异常 θ 波，性格行为异常，属昏迷前期。Ⅲ度，重度肝性脑病，昏睡状态，对刺激尚有反应，脑电图见异常 θ 波和三相慢波，属昏迷期。Ⅳ度，深昏迷状态，对刺激无反应，腱反射消失。如未达到Ⅰ度，但有智力下降，反应时间延长，操作能力减退等表现者，称为亚临床型肝性脑病。

2. 上消化道出血 病因主要有：①凝血因子、血小板减少；②胃黏膜广泛糜烂和溃疡；③门脉高压。上消化道出血可诱发肝性脑病、腹水、感染、肝肾综合征等。

3. 肝肾综合征(hepatorenal syndrome) 往往是严重肝病的终末期表现。约半数病例有出血、放腹水、大量利尿、严重感染等诱因。主要表现为少尿或无尿、氮质血症、电解质平衡失调。

4. 感染 重型肝炎易发生难于控制的感染，以胆道、腹膜、肺多见，革兰阴性杆菌为主，细菌主要来源于肠道，且肠道中微生态失衡与内源性感染的出现密切相关，应用广谱抗生素后，也可出现真菌感染。

【诊断】

(一) 流行病学资料

1. 甲型肝炎 病前是否在甲肝流行区，有无进食未煮熟海产如毛蚶、蛤蜊及饮用污染水。多见于儿童。

2. 乙型肝炎 输血、不洁注射史，与 HBV 感染者接触史，家庭成员有无 HBV 感染者，特别是婴儿母亲是否 HBsAg 阳性等有助于乙型肝炎的诊断。

3. 丙型肝炎 有输血及血制品、静脉吸毒、血液透析、多个性伴侣、不洁注射及文身等病史的肝炎患者应怀疑丙型肝炎。

笔记

4. 丁型肝炎 同乙型肝炎，我国以西南部感染率较高。

5. 戊型肝炎 基本同甲型肝炎，暴发以水传播为多见。多见于成年人。

(二) 临床诊断

1. 急性肝炎 起病较急，常有畏寒、发热、乏力、食欲缺乏、恶心、呕吐等急性感染症状。肝大，质偏软，ALT 显著升高。黄疸型肝炎血清胆红素正常或 >17.1μmol/L，尿胆红素阳性。黄疸型肝炎可有黄疸前期、黄疸期、恢复期三期经过，病程不超过 6 个月。

2. 慢性肝炎 病程超过半年或发病日期不明确而有慢性肝炎症状、体征、实验室检查改变者。常有乏力、厌油、肝区不适等症状，可有肝病面容、肝掌、蜘蛛痣、胸前毛细血管扩张，肝大质偏硬，脾大等体征。根据病情轻重，实验室指标改变等综合评定轻、中、重三度。

3. 重型肝炎(肝衰竭) 主要有肝衰竭症候群表现。急性黄疸型肝炎病情迅速恶化，2 周内出现Ⅱ度以上肝性脑病或其他重型肝炎表现者，为急性肝衰竭；15 天 ~26 周出现上述表现者为亚急性肝衰竭；在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿为慢加急性(亚急性)肝衰竭。在慢性肝炎或肝硬化基础上出现的重型肝炎为慢性肝衰竭。

4. 淤胆型肝炎 起病类似急性黄疸型肝炎，黄疸持续时间长，症状轻，有肝内梗阻的表现。

5. 肝炎肝硬化 多有慢性肝炎病史。有乏力、腹胀、尿少、肝掌、蜘蛛痣、脾大、腹水、双下肢水肿、胃底食管下段静脉曲张、白蛋白下降、A/G 倒置等肝功能受损和门脉高压表现。

(三) 病原学诊断

1. 甲型肝炎 有急性肝炎临床表现，并具备下列任何一项均可确诊为甲型肝炎：抗 HAV IgM 阳性；抗 HAV IgG 急性期阴性，恢复期阳性；粪便中检出 HAV 颗粒或抗原或 HAV RNA。

2. 乙型肝炎 急性乙型肝炎现已少见。慢性 HBV 感染可分为：

(1) 慢性乙型肝炎

1) HBeAg 阳性慢性乙型肝炎：血清 HBsAg、HBeAg 阳性和 HBV DNA 阳性，抗 HBe 阴性，血清 ALT 持续或反复升高，或肝组织学检查有肝炎病变。

2) HBeAg 阴性慢性乙型肝炎：血清 HBsAg 和 HBV DNA 阳性，HBeAg 持续阴性，抗 HBe 阳性或阴性，血清 ALT 持续或反复异常，或肝组织学检查有肝炎病变。

根据生化学试验及其他临床和辅助检查结果，上述两型慢性乙型肝炎可进一步分为轻度、中度和重度。

(2) HBV 携带者

1) 慢性 HBV 携带者：血清 HBsAg 和 HBV DNA 阳性，HBeAg 或抗 HBe 阳性，但 1 年内连续随访 3 次以上，血清 ALT 和 AST 均在正常范围，肝组织学检查一般无明显异常或轻度异常。

2) 非活动性 HBsAg 携带者：血清 HBsAg 阳性、HBeAg 阴性、抗 HBe 阳性或阴性，HBV DNA 检测不到(PCR 法)或低于最低检测限，1 年内连续随访 3 次以上，ALT 均在正常范围。肝组织学检查显示 Knodell 肝炎活动指数(HAI)<4 或其他的半定量计分系统病变轻微。

(3) 隐匿性慢性乙型肝炎：血清 HBsAg 阴性，但血清和(或)肝组织中 HBV DNA 阳性，并有慢性乙型肝炎的临床表现。患者可伴有血清抗 HBs、抗 HBe 和(或)抗 HBc 阳性。另约 20% 隐匿性慢性乙型肝炎患者除 HBV DNA 阳性外，其余 HBV 血清学标志均为阴性。诊断需排除其他病毒及非病毒因素引起的肝损伤。

3. 丙型肝炎 抗 HCV IgM 和(或)IgG 阳性，HCV RNA 阳性，可诊断为丙型肝炎。无任何症状和体征，肝功能和肝组织学正常者为无症状 HCV 携带者。

4. 丁型肝炎 有现症 HBV 感染，同时血清 HDV Ag 或抗 HDV IgM 或高滴度抗 HDV IgG 或 HDV RNA 阳性，或肝内 HDV Ag 或 HDV RNA 阳性。可诊断为丁型肝炎。低滴度抗 HDV IgG 有可能为过去感染。不具备临床表现，仅血清 HBsAg 和 HDV 血清标记物阳性时，可诊断为无症状 HDV 携带者。

笔记

5. **戊型肝炎** 急性肝炎患者抗 HEV IgG 高滴度，或由阴性转为阳性，或由低滴度到高滴度，或由高滴度到低滴度甚至阴转，或血 HEV RNA 阳性，或粪便 HEV RNA 阳性或检出 HEV 颗粒，均可诊断为戊型肝炎。抗 HEV IgM 阳性可作为诊断参考，但须排除假阳性。

【鉴别诊断】

(一) 其他原因引起的黄疸

1. **溶血性黄疸** 常有药物或感染等诱因，表现为贫血、腰痛、发热、血红蛋白尿、网织红细胞升高，黄疸大多较轻，主要为间接胆红素升高。治疗后(如应用肾上腺皮质激素)黄疸消退快。

2. **肝外梗阻性黄疸** 常见病因有胆囊炎、胆石症、胰头癌、壶腹周围癌、肝癌、胆管癌、阿米巴脓肿等。有原发病症状、体征，肝功能损害轻，以直接胆红素为主。肝内外胆管扩张。

(二) 其他原因引起的肝炎

1. **其他病毒所致的肝炎** 巨细胞病毒感染、传染性单核细胞增多症等。可根据原发病的临床特点和病原学、血清学检查结果进行鉴别。

2. **感染中毒性肝炎** 如流行性出血热、恙虫病、伤寒、钩端螺旋体病、阿米巴肝病、急性血吸虫病、华支睾吸虫病等。主要根据原发病的临床特点和实验室检查加以鉴别。

3. **药物性肝损害** 有使用肝损害药物的历史，停药后肝功能可逐渐恢复。肝炎病毒标志物阴性。

4. **酒精性肝病** 有长期大量饮酒的历史，肝炎病毒标志物阴性。

5. **自身免疫性肝炎** 主要有原发性胆汁性肝硬化(PBC)和自身免疫性肝病(AIH)。PBC 主要累及肝内胆管，自身免疫性肝病主要破坏肝细胞。诊断主要依靠自身抗体的检测和病理组织检查。

6. **脂肪肝及妊娠急性脂肪肝** 脂肪肝大多继发于肝炎后或身体肥胖者。血中三酰甘油多增高，B 超有较特异的表现。妊娠急性脂肪肝多以急性腹痛起病或并发急性胰腺炎，黄疸深，肝缩小，严重低血糖及低蛋白血症，尿胆红素阴性。

7. **肝豆状核变性**(Wilson disease) 血清铜及铜蓝蛋白降低，眼角膜边沿可发现凯 - 弗环(Kayser-Fleischer ring)。

【预后】

(一) 急性肝炎

急性肝炎多数患者在 3 个月内临床康复。甲型肝炎预后良好，病死率约为 0.01%；急性乙型肝炎 60%~90% 可完全康复，10%~40% 转为慢性或病毒携带；急性丙型肝炎易转为慢性或病毒携带；急性丁型肝炎重叠 HBV 感染时约 70% 转为慢性；戊型肝炎病死率为 1%~5%，妊娠晚期合并戊型肝炎病死率为 10%~40%。

(二) 慢性肝炎

轻度慢性肝炎患者一般预后良好；重度慢性肝炎预后较差，约 80% 五年内发展成肝硬化，少部分可转为肝细胞癌(HCC)。中度慢性肝炎预后居于轻度和重度之间。慢性丙型肝炎预后较慢性乙型肝炎稍好。

(三) 重型肝炎(肝衰竭)

重型肝炎(肝衰竭)预后不良，病死率为 50%~70%。年龄较小、治疗及时、无并发症者病死率较低。急性重型肝炎(肝衰竭)存活者，远期预后较好，多不发展为慢性肝炎和肝硬化；亚急性重型肝炎(肝衰竭)存活者多数转为慢性肝炎或肝炎后肝硬化；慢性重型肝炎(肝衰竭)病死率最高，可达 80% 以上，存活者病情可多次反复。

笔记

(四) 淤胆型肝炎

淤胆型肝炎急性者预后较好，一般都能康复。慢性者预后较差，容易发展成胆汁性肝硬化。

(五) 肝炎肝硬化

静止性肝硬化可较长时间维持生命。活动性肝硬化预后不良。

【治疗】

病毒性肝炎的治疗应根据不同病原、不同临床类型及组织学损害区别对待。各型肝炎的治疗原则均以足够的休息、合理饮食，辅以适当药物，避免饮酒、过劳和损害肝脏药物。

(一) 急性肝炎

急性肝炎一般为自限性，多可完全康复。以一般治疗及对症支持治疗为主，急性期应进行隔离，症状明显及有黄疸者应卧床休息，恢复期可逐渐增加活动量，但要避免过劳。饮食宜清淡易消化，适当补充维生素，热量不足者应静脉补充葡萄糖。避免饮酒和应用损害肝脏药物，辅以药物对症及恢复肝功能，药物不宜太多，以免加重肝脏负担。

一般不采用抗病毒治疗，急性丙型肝炎则例外，因急性丙型肝炎容易转为慢性，早期应用抗病毒治疗可降低转慢率。可选用干扰素或长效干扰素，加用利巴韦林(ribavirin)治疗。

(二) 慢性肝炎

慢性肝炎根据患者具体情况采用综合性治疗方案，包括合理的休息和营养，心理平衡，改善和恢复肝功能，调节机体免疫，抗病毒，抗纤维化等治疗。

1. 一般治疗

(1) 适当休息：症状明显或病情较重者应强调卧床休息，卧床可增加肝脏血流量，有助恢复。病情轻者以活动后不觉疲乏为度。

(2) 合理饮食：适当的高蛋白、高热量、高维生素的易消化食物有利肝脏修复，不必过分强调高营养，以防发生脂肪肝，避免饮酒。

(3) 心理平衡：使患者有正确的疾病观，对肝炎治疗应有耐心和信心。

2. 药物治疗

(1) 改善和恢复肝功能：①非特异性护肝药：维生素类、还原型谷胱甘肽、葡醛内酯(肝泰乐)等；②降酶药：五味子类(联苯双酯等)、山豆根类(苦参碱等)、甘草提取物(甘草酸、甘草苷等)、垂盆草、齐墩果酸等有降转氨酶作用。部分患者停药后有 ALT 反跳现象，故显效后逐渐减量至停药为宜；③退黄药物：丹参、茵枝黄、门冬氨酸钾镁、前列腺素 E_1、腺苷蛋氨酸、低分子右旋糖酐、苯巴比妥、山莨菪碱、皮质激素等。应用皮质激素须慎重，症状较轻，肝内淤胆严重，其他退黄药物无效，无禁忌证时可选用。

(2) 免疫调节：如胸腺肽或胸腺素、转移因子、特异性免疫核糖核酸等。某些中草药提取物如猪苓多糖、香菇多糖、云芝多糖等亦有免疫调节效果。

(3) 抗肝纤维化：主要有丹参、冬虫夏草、核仁提取物、γ 干扰素等。丹参抗纤维化作用有较一致共识，研究显示其能提高肝胶原酶活性，抑制Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型胶原合成。γ- 干扰素在体外试验中抗纤维化作用明显，有待更多临床病例证实。

(4) 抗病毒治疗：目的是抑制病毒复制，减少传染性；改善肝功能；减轻肝组织病变；提高生活质量；减少或延缓肝硬化、肝衰竭和 HCC 的发生，延长存活时间。符合适应证者应尽可能进行抗病毒治疗。

抗病毒治疗的一般适应证包括：① HBV DNA$\geq 10^5$ 拷贝 /ml(HBeAg 阴性者为$\geq 10^4$ 拷贝 /ml)；② ALT$\geq 2\times$ 正常上限(ULN)；如用干扰素治疗，ALT 应$\leq 10\times$ULN，血 TBil$\leq 2\times$ULN；③如 ALT <2 倍正常值上限，但组织病理学 Knodell HAI 指数≥ 4，或中度(G2~3)及以上炎症坏死和(或)中度(S2)以上纤维化病变。注意排除由药物、酒精和其他因素所致的 ALT 升高，也应

笔记

排除因应用降酶药物后 ALT 暂时性正常；④丙型肝炎 HCV RNA 阳性。

抗病毒治疗疗效判断：①完全应答：HBV DNA 或 HCV RNA 阴转，ALT 正常，HBeAg 血清转换；②部分应答：介于完全应答和无应答之间者；③无应答：HBV DNA 或 HCV RNA、ALT、HBeAg 均无应答者。

1）干扰素-α（IFN-α）：可用于慢性乙型肝炎和丙型肝炎抗病毒治疗，它主要通过诱导宿主产生细胞因子起作用，在多个环节抑制病毒复制。干扰素疗效与病例选择有明显关系，以下是有利于干扰素疗效的因素：肝炎处于活动期；ALT 升高；病程短；女性；年轻；HBV DNA 滴度低；HCV 非 1b 基因型；组织病理有活动性炎症存在等。

A. IFN-α 治疗慢性乙型肝炎：治疗方案（成年）：普通干扰素每次 3M~5MU，推荐剂量为每次 5MU，每周 3 次，皮下或肌内注射，疗程半年，根据病情可延长至 1 年。长效干扰素（pegylated interferons，聚乙二醇化干扰素）每周 1 次，疗程 1 年。长效干扰素治疗慢性乙型肝炎，多数认为其抗病毒效果优于普通干扰素。

有下列情况之一者不宜用 IFN-α：①血清胆红素≥正常值上限 2 倍；②失代偿性肝硬化；③有自身免疫性疾病；④有重要器官病变（严重心、肾疾患，糖尿病，甲状腺功能亢进或低下以及神经精神异常等）。

IFN-α 的不良反应：①类流感综合征，通常在注射后 2~4 小时发生，可给予解热镇痛剂等对症处理，不必停药；②骨髓抑制，表现为粒细胞及血小板计数减少，一般停药后可自行恢复。当中性粒细胞绝对数≤0.75×10^9/L，或血小板≤50×10^9/L 时，应减量。中性粒细胞绝对数≤0.5×10^9/L 和（或）血小板≤30×10^9/L，则应停药。血象恢复后可重新恢复治疗，但需密切观察；③神经精神症状，如焦虑、抑郁、兴奋、易怒、精神病。出现抑郁及精神症状应停药；④失眠、轻度皮疹、脱发，视情况可不停药。出现少见的不良反应如癫痫、肾病综合征、间质性肺炎和心律失常等时，应停药观察；⑤诱发自身免疫性疾病，如甲状腺炎、血小板减少性紫癜、溶血性贫血、风湿性关节炎、1 型糖尿病等，亦应停药。

B. IFN-α 治疗慢性丙型肝炎：只要血清 HCV RNA 阳性伴无论 ALT 升高与否均应给予 IFN-α 治疗，联合利巴韦林可提高疗效。治疗方案：普通 IFN-α 每次 3M~5MU 或复合干扰素每次 9~15μg，3 次 / 周，或 PEG-IFN-α-2a 每次 135~180μg，或 PEG-IFN-α-2b 每次 1.0~1.5μg/kg，1 次 / 周。疗程 6~12 个月，利巴韦林用量为每天 10~15mg。用药期间少数病例可发生溶血性贫血。孕妇禁用，用药期间及治疗结束后至少应避孕 6 个月。

C. 干扰素治疗的监测和随访

治疗前应检查：①生化学指标，包括 ALT、AST、胆红素、白蛋白及肾功能；②血常规、甲状腺功能、血糖及尿常规；③病毒学标志，包括 HBsAg、HBeAg、抗 HBe 和 HBV DNA 的基线状态或水平；④对于中年以上患者，应作 B 超心电图检查、测血压及检查眼底；⑤排除自身免疫性疾病。

治疗过程中应检查：①开始治疗后的第 1 个月，应每 1~2 周检查 1 次血常规，以后每月检查 1 次，直至治疗结束；②生化学指标，包括 ALT、AST 等，治疗开始后每月 1 次，连续 3 次，以后随病情改善可每 3 个月 1 次；③病毒学标志：治疗开始后每 3 个月检测 1 次 HBsAg、HBeAg、抗 HBe 和 HBV DNA；④其他：每 3 个月检测 1 次甲状腺功能、血糖和尿常规等指标；如治疗前就已存在甲状腺功能异常，则应每月检查甲状腺功能；⑤应定期评估精神状态，尤其是对有明显抑郁症的患者，应立即停药并密切监护。

治疗结束后，不论有无应答，停药后 6 个月内每 2 个月检测 1 次，以后每 3~6 个月检测 1 次 ALT、AST、HBV 血清标志和 HBV DNA。如随访中有病情变化，应缩短检测间隔。

2）核苷类似物（nucleotide analogues）：目前该类药物仅用于乙型肝炎的抗病毒治疗，这些药物大致可分为两类，即核苷类似物和核苷酸类似物，前者包括拉米夫定、恩替卡韦、恩曲他滨、替比夫定、克拉夫定等，后者包括阿德福韦酯、特诺福韦等。目前已批准临床应用或正在进行临床

笔记

试验的核苷(酸)类似物约有十余种,其中已经批准的药物包括拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦和替比夫定等。核苷(酸)类似物作用于 HBV 的聚合酶区,通过取代病毒复制过程中延长聚合酶链所需的结构相似的核苷,终止链的延长,从而抑制病毒复制。治疗的疗程根据患者情况而定,对 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 HBeAg 血清转换后继续用药 1 年以上;HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者至少 2 年以上;肝硬化患者需长期应用。

A. 拉米夫定(lamivudine):属 L- 核苷类,剂量为每天 100mg,顿服。

有下列情况应停止治疗:①治疗无效者;②治疗期间发生严重不良反应者;③患者依从性差,不能坚持服药者。

拉米夫定耐受性良好,仅少数病例有头痛,全身不适,疲乏,胃痛及腹泻,个别可能出现过敏反应。随用药时间的延长患者发生病毒耐药变异的比例增高,1~5 年的耐药率分别为 14%、38%、49%、67%、69%。

B. 阿德福韦酯(adefovir dipivoxil):是 5′ - 单磷酸脱氧阿糖腺苷的无环类似物。目前临床应用的阿德福韦酯是阿德福韦的前体,在体内水解为阿德福韦发挥抗病毒作用。本药对拉米夫定、替比夫定、恩替卡韦耐药变异的肝硬化患者均有效。剂量为每天 10mg,顿服。在较大剂量时有一定肾毒性,主要表现为血清肌酐的升高和血磷的下降,但每天 10mg 剂量对肾功能影响较小。对应用阿德福韦酯治疗者,应定期监测血清肌酐和血磷。其耐药发生率在 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 1~5 年分别为 0、3%、11%、18%、29%;HBeAg 阴性者 1、2、3 年的耐药发生率分别为 0、3.0% 和 5.9%~11%。

C. 恩替卡韦(entecavir):是环戊酰鸟苷类似物。成人每天口服 0.5mg 能有效抑制 HBV DNA 复制;对初治患者治疗 1 年时的耐药发生率为 0,但对已发生 YMDD 变异患者治疗 1 年时的耐药发生率为 5.8%。

D. 替比夫定(telbivudine):是一种合成的胸腺嘧啶核苷类似物,具有抑制 HBV DNA 聚合酶的作用。可迅速降低患者 HBV 病毒载量 HBeAg 血清转换率较高,而耐药率 2 年 HBeAg 阳性为 21.6%,HBeAg 阴性为 8.6%。用于乙型肝炎的剂量为 600mg,每天一次口服,不受进食影响。

替比夫定常见的不良反应(发生率为 1%~10%)有:头晕、头痛、疲劳、腹泻、恶心、皮疹、血淀粉酶升高、脂肪酶升高、谷丙转氨酶升高和血肌酸激酶升高。极少部分患者可出现高乳酸血症及肌溶解。美国 FDA 药物妊娠安全性分类的 B 级药物,在动物试验中无致畸性。

E. 其他:正在进行Ⅲ期临床试验的有恩曲他滨(emtricitabine)、克拉夫定(clevudine)、替诺福韦(tenofovir),正在进行Ⅱ期临床试验的有 elvucitabine、valtorcitabine、amdoxovir、racivir、LB80380、alamifovir、pradefovir 等,还有一些正在进行Ⅰ期临床试验或临床前试验的药物。

耐药突变及其处理:所有耐药基因突变位点都位于反转录酶区,耐药基因突变位点的定位命名,即从反转录酶区的起始的第 1 个氨基酸起,分别为 rt1~rt344。其中又再分为 A、B、C、D、E、F、G 等亚区。目前已知常见的耐药突变位点主要见于反转录酶区的 A、B、C、D 区。一般来说,核苷类似物具有相近的耐药基因突变位点,如拉米夫定的耐药基因突变位点主要是 M204V 和(或)L180M,恩替卡韦的耐药突变位点主要是 S202I 和(或)184G,替比夫定的耐药突变位点是 M204I,可能存在交叉耐药。阿德福韦酯的耐药突变位点主要是 N236T 和(或)181T,与其他核苷类似物无明显交叉耐药。发生基因耐药到出现病毒学反跳要间隔一段时间,病毒学反跳到肝炎发作又要间隔一段时间,定期密切监测可以把握耐药治疗的最佳时机。

应用核苷类似物治疗时的监测和随访:

治疗前检查:①生化学指标包括 ALT、AST、胆红素、白蛋白等;②病毒学标志包括 HBeAg、抗 HBe 和 HBV DNA 的基线状态或水平;③根据病情需要,检测血常规、血小板、磷酸肌酸激酶、血清肌酐等;④有条件时,治疗前后各行 1 次肝穿刺检查。

治疗过程中定期监测和随访:①生化学指标治疗开始后每月 1 次,连续 3 次,以后随病情

笔记

改善可每3个月1次；②病毒学标志治疗开始后每3个月检测1次HBsAg、HBeAg、抗HBe和HBV DNA；③根据病情需要，检测血常规、血小板、血清磷酸肌酸激酶、肌酐等指标。

治疗结束后：不论有无治疗应答，停药后前3个月每月检测1次ALT、AST、血清胆红素（必要时）、HBV血清学标志和HBV DNA，以后每3~6个月检测1次，至少随访12个月。如随访中有病情变化，应缩短随访间隔。

无论治疗前HBeAg阳性或阴性患者，治疗24周时HBV DNA仍可检测到，或HBV DNA下降≤2个log值以内者，应加用其无交叉耐药的药物治疗。对肝硬化或肝功能失代偿患者，不可轻易停药。

特殊情况HBV感染患者核苷（酸）类似物的抗病毒治疗：①应用化疗和免疫抑制剂治疗，即使HBV DNA阴性和ALT正常，也应在治疗前至少1周开始服用，化疗和免疫抑制剂治疗停止后，根据患者病情决定停药时间；②肝移植患者，应于肝移植术前1~3个月开始服用，术中无肝期加用乙型肝炎免疫球蛋白（HBIG），术后长期使用核苷类抗病毒药和小剂量HBIG（第1周每天800IU，以后每周800IU），并根据抗HBs水平调整HBIG剂量和用药间隔（一般抗HBs值浓度至少大于100~150mIU/ml，术后半年内最好大于500mIU/ml）。但理想的疗程有待进一步确定。

3）其他抗病毒药：苦参素（氧化苦参碱）系从中药苦豆子中提取，已制成静脉内和肌肉内注射剂及口服制剂。临床研究表明，本药具有改善肝脏生化学指标及一定的抗HBV作用，但其抗HBV的确切疗效尚需进行严格的多中心随机对照临床试验加以验证。

（三）重症肝炎（肝衰竭）

重症肝炎（肝衰竭）因病情发展快、病死率高（50%~70%），应积极抢救。

重症肝炎（肝衰竭）治疗原则：依据病情发展的不同时期（早、中、晚期）予以支持、对症、抗病毒等内科综合治疗为基础，早期免疫控制，中、后期预防并发症及免疫调节为主，辅以人工肝支持系统疗法，争取适当时期进行肝移植治疗。

1. 支持和对症治疗 患者应卧床休息，实施重症监护，密切观察病情，防止院内感染。饮食方面要避免油腻，宜清淡易消化。由于重肝患者食欲极差，肝脏合成能力低下，热量摄入不足，应给予以碳水化合物为主的营养支持治疗，以减少脂肪和蛋白质的分解。补液量约1500~2000ml/d，注意出入量的平衡，尿量多时可适当多补。注意维持电解质及酸碱平衡。供给足量的白蛋白，尽可能减少饮食中的蛋白质，以控制肠内氨的来源，维持正氮平衡、血容量和胶体渗透压，减少脑水肿和腹水的发生。补充足量维生素B、C及K。输注新鲜血浆、白蛋白或免疫球蛋白以加强支持治疗。禁用对肝、肾有损害的药物。

2. 促进肝细胞再生

（1）肝细胞生长因子（HGF）：临床上应用的HGF主要来自动物（猪、牛等）的乳肝或胎肝，为小分子多肽类物质。静脉滴注120~200mg/d，疗程一个月或更长，可能有一定疗效。

（2）前列腺素E_1（PGE_1）：可保护肝细胞，减少肝细胞坏死、改善肝脏的血液循环，促进肝细胞再生。目前采用其脂质微球载体（$LipoPGE_1$）制剂，临床应用后部分患者肝功能有明显改善，阻止重型肝炎病情的发展。静脉滴注10~20μg/d。

（3）肝细胞及肝干细胞或干细胞移植：重症肝炎（肝衰竭）能否存活，主要取决于肝细胞再生，外源性补充肝细胞或干细胞可以帮助机体补充或促进新生肝细胞产生。但有效性和安全性有待进一步证实。

3. 抗病毒治疗 重型肝炎（肝衰竭）的抗病毒治疗：乙型重型肝炎（肝衰竭）患者HBV复制活跃（HBV DNA≥10^4拷贝/ml），应尽早抗病毒治疗；抗病毒治疗药物选择以核苷类药物为主，一般不主张使用干扰素类；抗病毒治疗对患者近期病情改善不明显，但对长期治疗及预后有重要意义。

笔记

4. 免疫调节 重症肝炎（肝衰竭）发生、发展过程，机体免疫子变化明显。早期多以免疫亢

进为主，后期以免疫抑制为主。故早期适当使用激素，后期使用免疫增强药是有益的。激素使用要慎重，必须严格掌握适应证，对发病时间较早，ALT 水平较高，无肝硬化及其他激素禁忌证患者，可短程使用。

5. 并发症的防治

（1）肝性脑病：低蛋白饮食；保持粪便通畅，可口服乳果糖、诺氟沙星等抑制肠道细菌等措施减少氨的产生和吸收；也可采用乳果糖或弱酸溶液保留灌肠，及时清除肠内含氨物质，使肠内 pH 值保持在 5~6 的偏酸环境，减少氨的形成和吸收，达到降低血氨的目的；在合理应用抗生素的基础上，及时应用微生态制剂，调节肠道微环境，肠道微生态制剂，主要由有益的肠道正常菌种和可发酵的膳食纤维组成，可改善肠道菌群失调，减轻内毒素血症；静脉用乙酰谷酰胺、谷氨酸钠、精氨酸、门冬氨酸钾镁有一定的降血氨作用；纠正假性神经递质可用左旋多巴，左旋多巴在大脑转变为多巴胺后可取代羟苯乙醇胺等假性神经递质，静脉滴注 0.2~0.6g/d；维持支链 / 芳香氨基酸平衡可用氨基酸制剂；出现脑水肿表现者可用 20% 甘露醇和呋塞米（速尿）滴注，并注意水电解质平衡。治疗肝性脑病的同时，应积极消除其诱因。

（2）上消化道出血：预防出血可使用组胺 H_2 受体拮抗剂，如雷尼替丁（ranitidine）、法莫替丁（famotidine）、西米替丁（cimitidine）等，有消化道溃疡者可用奥美拉唑；补充维生素 K、C；输注凝血酶原复合物、新鲜血液或血浆、浓缩血小板、纤维蛋白原等；降低门静脉压力，如特里加压素等。出血时可口服凝血酶、去甲肾上腺素或云南白药，应用垂体后叶素、reptilase（巴曲霉）、生长抑素、卡巴克洛等。必要时在内镜下直接止血（血管套扎、电凝止血、注射硬化剂等）。肝硬化门脉高压引起出血还可用手术治疗。出血抢救时应消除患者紧张情绪，并给氧。

（3）继发感染：重型肝炎患者极易合并感染，必须加强护理，严格消毒隔离。感染多发生于胆道、腹腔、呼吸道、泌尿道等。一旦出现，应及早应用抗菌药物，根据细菌培养结果及临床经验选择抗生素。胆系及腹膜感染以革兰阴性杆菌多见，可选用头孢菌素类或喹诺酮类；腹膜感染者尚可试用腹腔内注射抗生素；肺部感染怀疑革兰阳性球菌可选用去甲万古霉素；厌氧菌可用甲硝唑（metronidazole）；严重感染可选用强效广谱抗生素如头孢他啶（ceftazidime）、头孢曲松（ceftriaxone）、头孢噻肟（cefotaxime）、亚胺培南等或联合用药，同时要警惕二重感染的发生；有真菌感染时，可选用氟康唑。应用免疫调节药物如胸腺肽等，可提高机体的防御功能，预防继发感染。

（4）肝肾综合征：避免应用肾损害药物，避免引起血容量降低的各种因素。目前对肝肾综合征尚无有效治疗方法，可应用前列腺素 E 或多巴胺静滴并配合使用利尿剂，使 24 小时尿量不低于 1000ml，大多不适宜透析治疗。早期隔天腹腔穿刺放液，腹腔内注射利尿剂和血管活性药物，并积极补充人血白蛋白，有一定效果。对难治性腹水进行大量腹腔穿刺放液往往也不能获得满意疗效，且有诱发肝性脑病发生的危险，应尽早争取肝脏移植。

6. 人工肝支持系统 非生物型人工肝支持系统已应用于临床，主要作用是清除患者血中毒性物质及补充生物活性物质，治疗后可使血胆红素明显下降，凝血酶原活动度升高，但部分病例几天后又回复到原水平，间隔 3~5 天连续使用，对阻止疾病发展是有效的。非生物型人工肝支持系统对早期重型肝炎有较好的疗效，对于晚期重型肝炎亦有助于争取时间让肝细胞再生或为肝移植作准备。生物型人工肝研究进展缓慢。

适应证：①各种原因引起的肝衰竭早、中期，PTA 在 20%~40% 之间和血小板 $>50\times10^9/L$ 为宜；晚期肝衰竭患者也可进行治疗，但并发症多见，应慎重；未达到肝衰竭诊断标准，但有肝衰竭倾向者，也可考虑早期干预；②晚期肝衰竭肝移植术前等待供体、肝移植术后排异反应、移植肝无功能期。

相对禁忌证：①严重活动性出血或弥散性血管内凝血者；②对治疗过程中所用血制品或药品如血浆、肝素和鱼精蛋白等高度过敏者；③循环功能衰竭者；④心脑梗死非稳定期者；⑤妊娠晚期。

笔记

并发症：人工肝治疗的并发症有过敏反应、低血压、继发感染、出血、失衡综合征、溶血、空气栓塞、水电解质及酸碱平衡紊乱等。随着人工肝技术的发展，并发症发生率逐渐下降，一旦出现，可根据具体情况给予相应处理。

7. 肝移植 目前该技术基本成熟。近年采用核苷类似物、高效价抗乙肝免疫球蛋白进行移植前后抗病毒治疗明显提高了 HBV 感染所致的重型肝炎患者肝移植的成功率。肝移植是晚期丙型肝炎患者的主要治疗手段，术后 5 年生存率可达 30%~40%。由于肝移植价格昂贵，供肝来源困难，排异反应，继发感染（如巨细胞病毒）等阻碍其广泛应用。

适应证：

(1) 各种原因所致的中、晚期肝衰竭，经积极内科和人工肝治疗疗效欠佳。

(2) 各种类型的终末期肝硬化。

肝移植禁忌证：

(1) 绝对禁忌证：①难以控制的全身性感染；②肝外有难以根治的恶性肿瘤；③难以戒除的酗酒或吸毒；④合并严重的心、脑、肺等重要脏器器质性病变；⑤难以控制的精神疾病。

(2) 相对禁忌证：①年龄大于 65 岁；②肝脏恶性肿瘤伴门静脉主干癌栓或转移；③合并糖尿病、心肌病等预后不佳的疾病；④胆道感染所致的败血症等严重感染；⑤获得性人类免疫缺陷病毒感染；⑥明显门静脉血栓形成等解剖结构异常。

（四）淤胆型肝炎

淤胆型肝炎早期治疗同急性黄疸型肝炎，黄疸持续不退时，可加用泼尼松 40~60mg/d 口服或静脉滴注地塞米松 10~20mg/d，2 周后如血清胆红素显著下降，则逐步减量。

（五）肝炎后肝硬化

肝炎后肝硬化参照慢性肝炎和重型肝炎的治疗，有脾功能亢进或门脉高压明显时可选用手术或介入治疗。

（六）慢性乙型和丙型肝炎病毒携带者

慢性乙型和丙型肝炎病毒携带者可照常工作，但应定期检查，随访观察，并动员其做肝穿刺活检，以便进一步确诊和作相应治疗。

【预防】

（一）控制传染源

肝炎患者和病毒携带者是本病的传染源。急性患者应隔离治疗至病毒消失。慢性患者和携带者可根据病毒复制指标评估传染性大小。符合抗病毒治疗情况的尽可能予抗病毒治疗。凡现症感染者不能从事食品加工、饮食服务、托幼保育等工作。对献血员进行严格筛选，不合格者不得献血。

（二）切断传播途径

1. 甲型和戊型肝炎 搞好环境卫生和个人卫生，加强粪便、水源管理，做好食品卫生、食具消毒等工作，防止“病从口入”。

2. 乙、丙、丁型肝炎 加强托幼保育单位及其他服务行业的监督管理，严格执行餐具、食具消毒制度。理发、美容、洗浴等用具应按规定进行消毒处理。养成良好的个人卫生习惯，接触患者后用肥皂和流动水洗手。提倡使用一次性注射用具，各种医疗器械及用具实行一用一消毒措施。对带血及体液污染物应严格消毒处理。加强血制品管理，每一个献血员和每一个单元血液都要经过最敏感方法检测 HBsAg 和抗 -HCV，有条件时应同时检测 HBV DNA 和 HCV RNA。采取主动和被动免疫阻断母婴传播。

（三）保护易感人群

1. 甲型肝炎 目前，在国内使用的甲肝疫苗有甲肝纯化灭活疫苗和减毒活疫苗两种类型。

笔记

灭活疫苗的成分是灭活后纯化的全病毒颗粒，而减毒活疫苗的成分以减毒的活病毒为主。减毒活疫苗水针剂具有价格低廉的特点，保护期限可达5年以上，但其存在疫苗稳定性差的弱点。冻干减毒活疫苗近年已经问世。灭活疫苗抗体滴度高，保护期可持续20年以上，由于病毒被充分灭活，不存在毒力恢复的危险，安全性有充分保障，国外均使用灭活疫苗。接种对象为抗HAV IgG阴性者。在接种程序上，减毒活疫苗接种一针，灭活疫苗接种两针(0、6个月)。于上臂三角肌处皮下注射，一次1.0ml。甲肝减毒活疫苗应在冷藏条件下运输，2~8℃保存有效期为5个月。对近期有与甲型肝炎患者密切接触的易感者，可用人丙种球蛋白进行被动免疫预防注射，时间越早越好，免疫期为2~3个月。

2. 乙型肝炎

(1) 乙型肝炎疫苗：接种乙型肝炎疫苗是我国预防和控制乙型肝炎流行的最关键措施。易感者均可接种，新生儿应进行普种，与HBV感染者密切接触者、医务工作者、同性恋者、药瘾者等高危人群及从事托幼保育、食品加工、饮食服务等职业人群亦是主要的接种对象。现普遍采用0、1、6个月的接种程序，每次注射10~20μg(基因工程疫苗)，高危人群可适量加大剂量，抗HBs阳转率可达90%以上。接种后随着时间的推移，部分人抗HBs水平会逐渐下降，如果少于10mIU/ml，宜加强注射一次。HBV慢性感染母亲的新生儿出生后立即注射乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)100~200IU，3天后接种乙肝疫苗10μg，出生后1个月重复注射一次，6个月时再注射乙肝疫苗，保护率可达95%以上。

(2) 乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)：属于被动免疫。从人血液中制备。主要用于HBV感染母亲的新生儿及暴露于HBV的易感者，应及早注射，保护期约3个月。

3. 戊型肝炎　“重组戊型肝炎疫苗(大肠埃希菌)”由我国著名专家夏宁邵教授带领的研究组历经14年研制成功，2012年获得国家一类新药证书，成为世界上第一个用于预防戊型肝炎的疫苗。在97 356位16~65岁临床志愿者参加的Ⅲ期临床试验中，以肌内注射方式，接种30μg/0.5ml该种疫苗，采用0、1、6个月接种方案，在注射完第三针疫苗后的13个月内，使用安慰剂受试者中有15人感染戊型肝炎，而接种了疫苗的志愿者没有被感染，保护率达到100%。

目前对丙、丁型肝炎尚缺乏特异性免疫预防措施。

(高志良)

参考文献

1. 中华医学会肝病学分会，中华医学会传染病与寄生虫病学分会．丙型肝炎防治指南．中华肝脏病杂志，2004，12(4):194-198.

2. 杨绍基．传染病学．北京：人民卫生出版社，2008.

3. 中华医学会肝病学分会，感染病学分会．慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)．中华肝脏病杂志，2011，19(1):13-24.

4. 中华医学会感染病学分会，肝衰竭与人工肝学组，中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组．肝衰竭诊疗指南．中华内科杂志，2006，45(12):1053-1056.

第二节　病毒感染性腹泻

病毒感染性腹泻又称病毒性胃肠炎(viral gastroenteritis)，是由肠道内病毒感染所引起的，以呕吐、腹泻水样便为主要临床特征的一组急性肠道传染病。可发生在各年龄组，临床上还可伴有发热、恶心、厌食等中毒症状，病程自限。有多种病毒可引起胃肠炎，其中最常见的是轮状

笔记

病毒(*Rotavirus*)和诺罗病毒(*Norovirus*),其次为肠腺病毒(*Entertadenovirus*,EAV)和星状病毒(*Astrovirus*)。本节重点介绍由轮状病毒、诺罗病毒和肠腺病毒所致的腹泻。

【病原学】

轮状病毒、诺罗病毒和肠腺病毒是病毒性腹泻最常见的病原体,其他引起病毒性腹泻的病毒还有星状病毒、嵌杯病毒、柯萨奇病毒和冠状病毒等。

(一) 轮状病毒

人类轮状病毒为双股RNA病毒,属于呼肠病毒科,球形,直径约70~75nm,有双层衣壳,内壳为22~24个从内向外壳呈放射状排列结构,犹如车轮状辐条(长10nm,宽6nm),电镜下完整病毒颗粒如车轮状,故称为轮状病毒。具有双层衣壳结构的完整病毒颗粒(光滑型)有传染性。单壳颗粒是只有内壳的不完整颗粒(粗糙型),直径约5nm,为不完整病毒,无传染性。

轮状病毒基因组由11个双链RNA片段组成,每个片段的分子量在$(0.2\sim2.2)\times10^6$kD范围内,其总分子量为$(10\sim12)\times10^6$kD。11个RNA基因片段的分子量不一,在聚丙烯酰胺凝胶上呈现独特的11条区带电泳图谱,称电泳型。根据第10和第11条区带泳动距离的长短,可分为长型(L-type)和短型(S-type)。另外,还有少见的超短型(super-short type)和宽型(wide type)。在长型和短型内不同毒株之间,又可有数种乃至数十种变异电泳图形,显示轮状病毒基因的变异性和多型性。

轮状病毒的基因组11个片段的核苷酸序列已确定,每个基因片段至少编码一个多肽,分别是3个核心蛋白、1个内衣壳蛋白、2个外衣壳蛋白和5个非结构蛋白。轮状病毒的第1、2、3及第6基因片段分别编码核蛋白VP_1、VP_2、VP_3和内壳蛋白VP_6,第4和第9基因片段编码主要外壳蛋白的VP_4和VP_7,第5、7、8、10和11基因片段分别编码非结构蛋白NS_{53}、NS_{34}、NS_{35}、NS_{28}、NS_{26}。VP_4和VP_7决定人轮状病毒的血清型,VP_4决定的血清型为P型,至少有20个血清型($P_1\sim P_{20}$),各型之间无交叉免疫保护作用。VP_7决定的血清型为G型,现已证实G型至少有14个血清型($G_1\sim G_{14}$)。

根据基因结构和特异性,可以将人和动物轮状病毒分为A~G 7个组和2个亚群(Ⅰ和Ⅱ)。A组主要引起婴幼儿腹泻,人类主要感染该组病毒。B组为成人腹泻轮状病毒,还包括猪、牛、羊、大鼠的轮状病毒,该型迄今仅限于中国内地流行。C组仅在个别人中发现,但主要流行于猪中,目前还不能确定其重要性。D~G组仅与动物疾病有关。亚群Ⅱ比亚群Ⅰ多见。

1. A组轮状病毒 1973年由澳大利亚学者Bishop首先从腹泻患儿十二指肠上皮细胞中发现。1978年中国学者也从腹泻患者中分离出该病毒。电镜可见明显双层衣壳和22个从内向外壳呈放射状排列结构。11个RNA基因片段电泳图谱呈4∶2∶3∶2电泳型。血清型G型中以$G_1\sim G_4$型最多见。内壳蛋白VP_6能刺激机体产生相应抗体,这种抗体可用于诊断但无中和病毒的作用。VP_4和VP_7是轮状病毒主要中和抗原,能刺激机体产生相应抗体。抗VP_4抗体为中和抗体,但作用很弱,而抗VP_7抗体则为较强的保护性抗体。

2. B组轮状病毒 1984年由我国学者洪涛首先从成人腹泻患者粪便中发现,形态与A组轮状病毒完全一样,称为成人腹泻轮状病毒。RNA的电泳图谱呈4∶2∶2∶3电泳型。VP_4结构蛋白与A组和C组同源性分别为18%和19%,VP_7与A组同源性为28%,与C组无同源性。VP_6与A组和C组同源性分别为16.2%和17.2%。A、B两组之间血清学无交叉反应。

3. C组轮状病毒 1980年由Saif等首先发现。11个RNA基因片段电泳图谱呈4∶3∶2∶2电泳型。VP_4、VP_6和VP_7与A组相比同源性分别为34.5%、42%和<30%。A、C两组在VP_6蛋白上存在一个共同的抗原位点。

婴幼儿轮状病毒在外界环境中比较稳定,在粪便中可存活数天或数周,耐酸、耐碱、耐乙醚,56℃ 1小时可使其灭活。用胰酶处理可增强其感染性。因此,在分离病毒时常预先用胰酶处理。可引起人类腹泻的三组轮状病毒仅A组和C组的某些病毒株可在特定细胞内复制。成人轮状

笔记

病毒很不稳定，极易降解。组织培养尚不成功。

（二）诺罗病毒

1968年，美国俄亥俄州诺沃克地区的学校内发生了急性胃肠炎暴发流行。1972年用免疫电镜从这些患者粪便标本中找到了病毒颗粒，命名为诺沃克病毒，是诺罗病毒的原型代表株，分类上归于嵌杯病毒科（*Caliciviridae*）。诺罗病毒是一组被证实能引起人类胃肠炎的病毒，其形态相似但抗原性略异，已报道的有诺罗（*Norwalk*）、夏威夷（*Hawaii*）、蒙哥马利郡（*Montgomery county*）、W、雪山（*Snow mountain*）、*Ditchling*、陶顿（*Taunton*）、南埃普顿（*Southarnpton*）、荒暴（*Desert storm*）、多伦多（*Toronto*）病毒等，均以发现地名命名。先是称为小圆结构病毒，后称为诺沃克样病毒，直至2002年8月第八届国际病毒命名委员会定名为诺罗病毒。

诺罗病毒为单链RNA病毒，呈球形，直径25~35nm。无包膜，在宿主细胞核中复制。其原型株的基因长度7642nt，G+C占48%。有三个开放性读框（ORF），ORF1（146~5359nt）编码1738个氨基酸具有RNA聚合酶性质的非结构蛋白前体，其分子量为193.5kD，ORF2（5346~6935nt）编码与病毒衣壳蛋白相关的530个氨基酸多肽，分子量约为57kD，有抗原性，能刺激机体产生抗体，ORF3（6938~7573nt）可编码212个氨基酸的多肽，分子量为22.5kD。根据RNA聚合酶区核苷酸序列分析，将诺罗病毒分为两个基因组，基因组Ⅰ以诺罗病毒的原株NV68为代表，基因组Ⅱ以雪山病毒为代表。

这些病毒有其共同特点：①从胃肠炎患者的粪便中分离出的病毒颗粒；②电子显微镜观察在形态学上无明显区别，没有典型嵌杯病毒的表面杯状凹陷；③细胞培养不能生长；④具有RNA基因组；⑤在氯化铯溶液中浮力密度为1.33~1.41g/cm^3；⑥病毒蛋白分子重量为57~60kD。

诺罗病毒对各种理化因子有较强的抵抗力，耐乙醚、耐酸、耐热。在pH 2.7的环境中可存活3小时。冷冻数年仍具有活性。60℃，30分钟不能灭活，但煮沸后病毒失活。4℃时能耐受20%乙醚24小时。含氯10mg/L，30分钟才能灭活。诺罗病毒与夏威夷病毒无交叉保护作用，但蒙哥马利郡病毒攻击时，诺罗病毒的抗体效价升高，有一定交叉保护作用。

（三）肠腺病毒

根据红细胞凝集特性将腺病毒分为A~F 6个亚群，F组的40型、41型和30型可侵袭小肠而引起腹泻，故称肠腺病毒。肠腺病毒是继轮状病毒后无论是发达国家还是发展中国家引起婴幼儿病毒性胃肠炎的第二个重要病原体。

肠腺病毒是双链线形DNA病毒，长约34kb，核心有衣壳，无脂性包膜。其形态与普通腺病毒相同，呈20面体对称，直径70~80nm，核心40~45nm。与普通腺病毒不同的是肠腺病毒很难进行组织培养。型特异性抗原位于病毒颗粒表面，刺激机体产生中和抗体。

肠腺病毒对酸、碱及温度的耐受能力较强，在室温、pH 6.0~9.5的条件下，可保持其最强感染力，4℃ 70天、36℃ 7天病毒可保持感染力不变，但在56℃环境下经2~5分钟即灭活。腺病毒由于不含脂质对脂溶剂如胆盐等也有较强的抵抗力，可在肠道中存活。对紫外线敏感，30分钟照射后，丧失感染性。对甲醛敏感。

（四）其他致腹泻的病毒

与腹泻有关的其他病原体有柯萨奇病毒（*Coxsackie viruses*）、埃可病毒（*Echoviruses*）、星状病毒（28~30nm）、呼肠病毒（70~75nm）、原型嵌杯病毒（33~35nm）、冠状样病毒颗粒（100~150nm）以及一些与动物有关的病毒，如突隆病毒（*Toroviruses*，100~140nm）、微小双核糖核酸病毒（*Pidimviruses*，35nm）和瘟病毒(*Pestivirus*)等。虽然在腹泻患者的粪便中可检出这些病毒株或抗原，但比例很小，而且其致病性尚需进一步研究才能确定。

【流行病学】

病毒性腹泻的传染源有人和动物，而传播途径以粪—口传播和人—人的接触感染为主。人

笔记

普遍易感，是引起旅行者腹泻和各年龄段病毒性胃肠炎患者的主要病原，但由于病原体不同，有些差异。本章节仅对我国常见的病原体引起的腹泻的流行病学加以论述。

（一）轮状病毒

1. 传染源 为被感染的人和动物。患者或隐性感染者。患者急性期粪便中有大量病毒颗粒，腹泻第3~4天粪便中仍排出大量病毒，病后持续排毒4~8天，极少数可长达18~42天。患病婴儿的母亲带病毒率高达70%。

2. 传播途径 主要为粪—口途径传播。易感者只需10个病毒即可感染。也有通过水源污染或呼吸道传播的可能性。成人轮状病毒胃肠炎常呈水型暴发流行。家庭密切接触也是传播的一种方式。轮状病毒是造成医院内感染的重要病原体。

3. 易感人群 A组轮状病毒主要感染婴幼儿，最高发病年龄为6~24个月龄，6个月龄以下婴儿由于有来自母体的抗体而较少发病。新生儿和成人也可感染，但成人感染后多无明显症状或仅有轻症表现。B组轮状病毒主要感染青壮年，以20~40岁人群最多，但成人对其普遍易感。健康人群抗体阳性率为20%~30%，其他人群也可感染。C组轮状病毒主要感染儿童，成人偶有发病。感染后均可产生抗体，特异性IgG持续时间较长，有无保护性尚未肯定。有再次感染而发病的报道。不同血清型的病毒之间缺乏交叉免疫反应。

4. 流行特征 A组轮状病毒感染呈世界性分布，全年均可发病。在温带和亚热带地区以秋冬季为多见，在热带地区无明显季节性。是发达国家住院婴幼儿急性感染性腹泻的主要原因，是发展中国家婴幼儿秋冬季腹泻的主要原因。B组轮状病毒感染主要发生在中国，以暴发性流行为主，有明显季节性，多发生于4~7月份。C组轮状病毒感染多为散发，偶有小规模流行。

（二）诺罗病毒

1. 传染源 主要为隐性感染者和患者，主要是患者。感染后粪便排毒时间短暂，病后3~4天内从粪便排出病毒，其传染性持续到症状消失后2天。

2. 传播途径 主要为粪—口途径传播。可散发，也可暴发。散发病例为人—人的接触感染。暴发流行常由于食物和水的污染所造成。当易感者接触污染物被感染后很快发病。如供水系统、食物和游泳池污染均可引起暴发流行。每次暴发流行的时间约为1~2周。贝壳类生物通过过滤聚集病毒成为特殊的危险因素。

3. 易感人群 普遍易感。但发病者以成人和大龄儿童多见。感染后患者血清中抗体水平很快上升，通常感染后第3周达高峰，但仅维持到第6周左右即下降。儿童期诺罗病毒的特异性抗体水平不高，而成人血清特异性抗体的阳性率可达50%~90%。诺罗病毒抗体无明显保护性作用，故本病可反复感染。

4. 流行特征 流行地区广泛，全年发病，秋、冬季流行较多。常出现暴发流行。诺罗病毒引起的腹泻占急性非细菌性腹泻的1/3以上。

（三）肠腺病毒

1. 传染源 患者和隐性感染者是主要传染源，粪便中可持续排毒10~14天，通常是在腹泻停止前2天至停止后5天。无症状的病毒携带者也可传染本病，传染性与有症状者相同。

2. 传播途径 以粪—口传播和人—人的接触传播为主，部分患者也可能由呼吸道传播而感染。水及食物传播未见报道。

3. 易感人群 绝大多数患儿在2岁以下，患病高峰年龄为6~12个月。成人很少发病。感染后可获得一定的免疫力。持续时间尚不清楚。儿童期感染后可获得长久免疫力。

4. 流行特征 呈世界性分布，全年均可发病，夏、秋季发病率较高。以散发和地方性流行为主，暴发流行少见，暴发流行时38%儿童被感染，但约50%无症状。流行可持续7~44天。我国肠腺病毒腹泻患病率仅次于轮状病毒感染，居第二位。是院内病毒性腹泻的第二大致病原。

笔记

(四) 其他病毒引起的腹泻

与腹泻相关的星状病毒、原型嵌杯病毒、冠状病毒和小圆形病毒等引起的病例数少，临床报道不多，其致病性也未得到充分肯定，需要新的临床研究进一步评价这些病毒在病毒性腹泻中的作用。柯萨奇病毒和埃可病毒曾经在我国许多地区小儿腹泻患者粪便中分离到，但占病毒性腹泻患者比例很少。

【发病机制与病理解剖】

病毒性腹泻的发生机制与细菌引起腹泻发生机制有所不同。有些病毒具有肠毒素样作用，使肠黏膜细胞内腺苷酸环化酶(adenylate cyclase)被激活，提高环腺苷酸(cAMP)水平，导致肠黏膜对水电解质的过度分泌。但大多数与腹泻有关的病毒是通过其他途径引起腹泻。因此，在诊断急性胃肠炎时，首先必须明确是侵袭性腹泻还是水样泻。

(一) 轮状病毒

轮状病毒侵入人体后主要侵犯小肠，通过轮状病毒外壳蛋白 VP_4(吸附蛋白)与肠黏膜绒毛上皮细胞上的轮状病毒受体结合而进入上皮细胞。然后在上皮细胞胞质内增殖，使小肠绒毛上皮细胞受到破坏、脱落。由于绒毛上皮细胞的破坏，使正常肠黏膜上存在的绒毛酶如乳糖酶、麦芽糖酶、蔗糖酶减少，一方面导致洗手功能障碍。同时，降低双糖向其他单糖转化，不被吸收消化的双糖在肠腔内积聚造成肠腔内高渗透压，使水分移入肠腔，导致渗透性腹泻和呕吐。此外，A 组轮状病毒第 10 基因编码的非结构蛋白 NSP_4 还具有细菌内毒素样作用，可引起细胞内 Ca^{2+} 水平升高，促使小肠黏膜 CAMP 水平上升导致腹泻发生。当小肠绒毛上皮细胞受到破坏、脱落后，隐窝底部的立方上皮细胞上移，替代已脱落的绒毛上皮细胞。由于来自隐窝底部的细胞功能不成熟，仍处于高分泌、低吸收状态，结果导致肠液滞留，使腹泻时间延长。此外，乳糖移到结肠被细菌分解后，进一步提高肠腔内渗透压，使症状加重。大量的吐泻，丢失水和电解质，导致脱水、酸中毒和电解质紊乱。

感染轮状病毒后，能否致病不但取决于感染病毒的数量，同时还取决于患者机体免疫状态，也取决于患者的生理特征。当机体发生免疫功能低下时，将造成病毒侵入。目前认为肠上皮刷状缘带有乳糖酶，是轮状病毒受体，可使病毒脱外衣壳进入上皮细胞。婴儿肠黏膜上皮细胞含大量乳糖酶，易感染轮状病毒。随年龄增长，此酶量减少，易感性下降。因此，A 组轮状病毒主要感染婴幼儿。但某些人种乳糖酶不随年龄增长而发生变化，在这些人群中，成人也易发生轮状病毒感染。

本病为可逆性病理改变，黏膜常保持完整性。绒毛缩短，微绒毛不规整，严重者出现空泡甚至坏死。上皮细胞变为方形或不整齐形，病变的上皮细胞内质网池膨胀，含有病毒颗粒，线粒体肿胀和变稀疏。固有层有单核细胞浸润。

(二) 诺罗病毒组

诺罗病毒主要侵袭空肠上段，为可逆性病变。空肠黏膜保持完整，肠黏膜上皮细胞绒毛变宽、变短，尖端变钝，细胞质内线粒体肿胀，形成空胞，未见细胞坏死。肠固有层有单核细胞浸润。病变可在 1~2 周左右完全恢复。肠黏膜上皮细胞被病毒感染后，小肠刷状缘碱性磷酸酶水平明显下降，出现空肠对脂肪、D- 木糖和乳糖等双糖的一过性吸收障碍，引起肠腔内渗透压上升，液体进入肠道，引起腹泻和呕吐症状。未发现空肠腺苷酸环化酶活性改变。肠黏膜上皮细胞内酶活性异常致使胃的排空时间延长，加重恶心和呕吐等临床症状。

(三) 肠腺病毒

肠腺病毒主要感染空肠和回肠。病毒感染肠黏膜上皮细胞后，肠黏膜绒毛变短变小，病毒在感染的细胞核内形成包涵体，导致细胞变性、溶解，小肠吸收功能障碍而引起渗透性腹泻。小肠固有层内可见单核细胞浸润，隐窝肥大。

笔记

(四) 其他

嵌杯病毒、星状病毒、柯萨奇病毒和埃可病毒等的病理学改变和上述的病毒性腹泻的病理有相似之处,缺乏特征性表现。

【临床表现】

不同病毒引起腹泻的临床表现十分相似,无明显特征性,故临床上难以区分。本章节仅对轮状病毒、诺罗病毒和肠腺病毒引起的腹泻的临床表现加以介绍。

(一) 轮状病毒腹泻

婴幼儿轮状病毒胃肠炎潜伏期1~3天,成人腹泻轮状病毒胃肠炎潜伏期约2~3天。临床类型呈多样性,从亚临床感染和轻型腹泻至严重的脱水,甚至死亡。6~24个月龄小儿症状重,而较大儿童或成人多为轻型或亚临床感染。临床特征为起病急,有恶心、呕吐、腹泻、厌食或腹部不适等症状,多数先吐后泻。粪便多为水样或黄绿色稀便,无黏液,无脓血,成人轮状病毒胃肠炎可出现米汤样粪便,无里急后重。可伴肌痛、头痛、低热和发冷。半数患儿在腹泻出现前有咳嗽、流涕等上呼吸道症状,严重者有支气管炎或肺炎表现。腹泻每天10余次左右,重者可达数十次,严重病例可发生脱水、酸中毒和电解质紊乱。一般呕吐与发热持续2天左右消失,普通患者症状轻微,多数患者腹泻持续3~5天,病程1周左右。少数患者持续1~2周。个别长达数月。免疫缺陷患者可发生慢性症状性腹泻,粪便排出病毒的时间延长。接受免疫抑制药治疗患者一旦感染,往往症状较重。体弱及老年人的症状也较重。少数患者可出现肠套叠、直肠出血、溶血尿毒综合征,儿童患者可出现Reye综合征。严重脱水患者未能及时治疗导致循环衰竭和多器官功能衰竭是本病主要死因。

(二) 诺罗病毒性胃肠炎

潜伏期24~48小时。起病急,以腹泻、腹痛、恶心、呕吐为主要症状,轻重不等。腹泻为黄色稀水便或水样便,每天10多次。有时腹痛呈绞痛。可伴有低热、头痛、发冷、食欲减退、乏力、肌痛等。一般持续1~3天自愈。死亡罕见。成人以腹泻为主。儿童患者先出现呕吐,然后出现腹泻。体弱及老年人病情较重。

(三) 肠腺病毒性腹泻

潜伏期为3~10天,平均7天。发病者多为5岁以下儿童。临床表现与轮状病毒胃肠炎相似,但病情较轻,病程较长。腹泻每天3~30次,多为10多次,粪便稀水样,伴呕吐。偶有低热。部分患者同时可有鼻炎、咽炎或气管炎等呼吸道感染症状。部分患者因腹、泻、呕吐导致脱水,严重者因严重的失水和电解质紊乱而死亡。腺病毒41型感染腹泻持续时间较长(约12天),腺病毒40型感染腹泻持续时间较短(约9天),但初期症状重。发热通常持续2~3天而恢复正常。少数患者腹泻延至3~4周。极少数患儿成为慢性腹泻,以致引起营养不良,影响正常发育。

【实验室检查】

(一) 血常规

外周血白细胞总数多为正常,少数可稍升高。

(二) 粪便常规

粪便外观多为黄色水样。无脓细胞及红细胞,有时可有少量白细胞。

(三) 病原学检查

1. 电镜或免疫电镜　根据病毒的生物学特征以及排毒时间可从粪便提取液中检出致病的病毒颗粒。但诺罗病毒常因病毒量少而难以发现。

2. 补体结合(CF)、免疫荧光(IF)、放射免疫试验(RIA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测粪便中特异性病毒抗原,如轮状病毒、肠腺病毒、诺罗病毒、嵌杯病毒和星状病毒。

3. 分子生物学检测　聚合酶链反应（PCR）或反转录 PCR（RT-PCR）可以特异性地检测出粪便病毒 DNA 或 RNA，具有很高的敏感性。

4. 凝胶电泳分析　从粪便提取液中提取的病毒 RNA 进行聚丙烯酰胺凝胶电泳（PAGE），可根据 A、B、C 三组轮状病毒 11 个基因片段特殊分布图进行分析和判断，来进行轮状病毒感染诊断。将从粪便提取液中提取的病毒 DNA 进行限制性内切酶消化、凝胶电泳，以独特的酶切图谱进行肠腺病毒型鉴定。

5. 粪便培养　无致病菌生长。

（四）血清抗体的检测

应用病毒特异性抗原检测患者发病初期和恢复期双份血清的特异性抗体，若抗体效价呈 4 倍以上增高有诊断意义。血清特异性抗体通常在感染后第 3 周达峰值，延续至第 6 周，随后抗体水平下降。通常用 ELISA 进行检测。轮状病毒感染以 IgA 抗体检测价值大。

【诊断】

根据流行病学特点、临床表现及实验室检查诊断该病。在流行季节，特别是在我国秋、冬季节，患者突然出现呕吐、腹泻、腹痛等临床症状或住院患者中突然发生原因不明的腹泻，病程短暂，往往有集体发病的特征，而末梢血白细胞无明显变化，便常规检查仅发现少量白细胞时应怀疑本病。但确诊需经电镜找到病毒颗粒，或检出粪便中特异性抗原，或血清检出特异性抗体。抗体效价呈 4 倍以上增高有诊断意义。

【鉴别诊断】

本病必须与大肠埃希菌、沙门菌引起的细菌感染性腹泻以及隐孢子虫等寄生虫性腹泻相鉴别。与其他病毒性腹泻的鉴别依赖于特异性检查。实验室的特异性病原学检测对鉴别不同病因及确定诊断有重要意义。

【治疗】

无特异性治疗，主要是针对腹泻和脱水的对症和支持治疗。重症患者需纠正酸中毒和电解质紊乱。

由于该病多数病情轻，病程较短而自限。因此，绝大多数患者可在门诊接受治疗。3%~10% 的腹泻婴幼儿患者因脱水严重而需住院治疗。

轻度脱水及电解质平衡失调可以口服等渗液或世界卫生组织推荐的口服补液盐（ORS），补液治疗是 WHO 推荐的首选治疗。配方为：1L 水中含 3.5g 氯化钠，2.5g 碳酸氢钠，1.5g 氯化钾，20g 葡萄糖或 40g 蔗糖。米汤加 ORS 液治疗婴儿脱水很有益。但高渗性脱水应稀释 1 倍后再用。脱水纠正后应即停服。对有意识障碍的婴幼儿不宜口服液体，以防止液体吸入气道，应尽快静脉补液。慢性病毒性腹泻，尤其是轮状病毒引起的婴儿腹泻时，可喂以含轮状病毒抗体的牛奶或母奶。

严重脱水及电解质紊乱应静脉补液，特别要注意当缺钾时应补给钾离子，酸中毒时加碳酸氢钠予以纠正。情况改善后改为口服。

WHO 推荐蒙脱石散剂用作腹泻的辅助治疗。主要用于病毒性腹泻、分泌性腹泻。尤其在治疗轮状病毒腹泻疗效显著，不良反应小。常规口服给药，成人每次 1 袋，每天 3 次；儿童在 1 岁以下，每天 1 袋分 3 次口服；1~2 岁，每天 1~2 袋，分 3 次口服；2 岁以上，每天 2~3 袋，分 3 次口服。

吐泻较重者，可予以止吐剂及镇静剂。有明显的痉挛性腹痛者，可口服山莨菪碱（654-2）或次水杨酸铋制剂以减轻症状。

笔记

由于小肠受损害，其吸收功能下降，故饮食以清淡及富水分为宜。吐泻频繁者禁食 8~12 小时，然后逐步恢复正常饮食。可应用肠黏膜保护剂。

【预防】

1. 管理传染源 对病毒性腹泻患者应消毒隔离，积极治疗。对密切接触者及疑诊患者施行严密的观察。

2. 切断传播途径 是预防该病的最重要而有效的措施。重视食品、饮水及个人卫生，加强粪便管理和水源保护。注意手的卫生。加强对海产品的卫生监督及海关检疫。保持良好的个人卫生习惯，不吃生冷变质食物，保证海鲜食品的加工、食用符合卫生要求。

3. 提高人群免疫力 迄今为止，仅轮状病毒疫苗获准临床应用，新一代的 4 价基因重组轮状病毒减毒活疫苗含有目前流行的 4 种主要血清型。主要用于 6~12 个月龄的婴幼儿，最佳接种方式是在 2、4、6 个月龄时口服 3 次。最迟在 1 岁内接种完成。其有效率达 80% 以上。免疫功能低下以及急性胃肠炎者为接种禁忌证。诺罗病毒的重组疫苗已通过志愿者口服试验，可产生血清抗体阳转，无显著不良反应，但还未获得最终批准。肠腺病毒、嵌杯病毒、星状病毒等尚无疫苗可供推广应用。

人乳在一定程度上可以保护严重的轮状病毒性腹泻患儿。经牛轮状病毒免疫后的牝牛的牛奶中含有 IgA 及 IgG 抗体，用此种牛奶喂养婴儿也有一定的保护作用。

（魏 来）

参考文献

1. 刘克洲，陈智．人类病毒性疾病．北京：人民卫生出版社，2002.
2. 斯崇文，贾辅忠，李家泰．感染病学．北京：人民卫生出版社，2004.
3. 魏来，李晓波，胡大一．感染性疾病．北京：北京科学技术出版社，2011.
4. Gao Y. Clinical and molecular epidemiologic analyses of norovirus-associated sporadic gastroenteritis in adults from Beijing, China. J Med Virol, 2011, 83(6): 1078-1085.
5. 徐小元，于岩岩，魏来．传染病学．北京：北京大学医学出版社，2011.

第三节 脊髓灰质炎

脊髓灰质炎（poliomyelitis）是由脊髓灰质炎病毒（*Poliovirus*）所致的急性消化道传染病。感染后多无症状，有症状者临床主要表现为发热、上呼吸道症状、肢体疼痛，部分患者可发生弛缓性神经麻痹并留下瘫痪后遗症，一般多感染 5 岁以下小儿，俗称“小儿麻痹症”。

【病原学】

脊髓灰质炎病毒为小核糖核酸病毒科（*Picornaviridae*），肠道病毒属（*Enterovirus*），直径 27~30nm，核衣壳为立体对称 20 面体，含 60 个壳微粒，无包膜，属单链、正链核糖核酸。根据抗原不同可分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ血清型，各型间很少交叉免疫，分别可用相应的免疫血清作中和试验定型，3 型基因组核苷酸序列存在 36%~52% 的差异。脊髓灰质炎病毒在外界环境中有较强的生存力，在污水和粪便中可存活数月，冷冻条件下可保存几年，在酸性环境中较稳定，不易被胃酸和胆汁灭活，耐乙醚和乙醇，但加热至 56℃ 30 分钟以上、紫外线照射 1 小时或在含氯 0.05mg/L 的水中 10 分钟以及甲醛、2% 碘酊、各种氧化剂如过氧化氢溶液、含氯石灰、高锰酸钾等均能灭活。该病

笔记

毒可用人胚肾、人胚肺、猴肾、Hela、Vero 等多种细胞培养分离病毒及制备疫苗。

【流行病学】

(一) 传染源

人是脊髓灰质炎病毒的唯一自然宿主，隐性感染和轻症瘫痪型患者是本病的主要传染源，其中隐性感染者即无症状病毒携带者占 90% 以上，携带病毒一般为数周，此类人群难以被及时发现和隔离，在传播过程中具有重要作用。瘫痪型在传播上意义不大。

(二) 传播途径

本病以粪—口感染为主要传播方式，感染初期主要通过患者鼻咽排出病毒，随着病程进展病毒随之由粪便排出，粪便带毒时间可长达数月之久，通过污染的水、食物以及日常用品可使之播散。此外，口服的减毒活疫苗在通过粪便排出体外后，在外界环境中有可能恢复毒力，从而感染其他易感者。本病亦可通过空气飞沫传播。

(三) 人群易感性

人群对本病普遍易感，感染后获持久免疫力并具有型特异性。血清中最早出现特异性 IgM，2 周后出现 IgG 和 IgA，特异性 IgG 抗体可通过胎盘、分泌型 IgA 通过母乳由母体传给新生儿，这种被动免疫在出生后 6 个月中逐渐消失，年长儿大多经过隐性感染获得免疫力，抗体水平再度增长，故 6 个月以上小儿发病率逐渐增高，至 5 岁后又降低，到成人时多具一定免疫力。

(四) 流行状况

本病遍及全球，多见于温带地区，但在普种疫苗地区发病率明显降低，也少有流行。我国自 20 世纪 60 年代开始服用减毒活疫苗以来，发病率迅速下降，到 90 年代大部分省市发病率均降至很低水平，2000 年 10 月，世界卫生组织西太平洋地区宣布成为无脊髓灰质炎区域，标志着我国已达到无脊髓灰质炎目标。2003 年，全球消灭脊髓灰质炎的进度较缓，甚至出现反弹现象，国外特别是与我国接壤的部分国家仍有脊髓灰质炎流行，脊髓灰质炎野病毒输入我国并引起流行的危险依然存在。然而，在实现无脊髓灰质炎目标后，世界卫生组织美洲区的多米尼加、海地和西太区的菲律宾又发生了由脊髓灰质炎疫苗衍生病毒引起的脊髓灰质炎流行。目前，全世界只有尼日利亚、印度、巴基斯坦和阿富汗等国是脊髓灰质炎高发国家。阿富汗因社会安全问题，该国东南部不能开展接种；印度脊髓灰质炎病毒仍有传播；尼日利亚北部地区和巴基斯坦接种率较低(<50%)，近几年我国也发现了脊髓灰质炎疫苗变异为病毒导致的病例，这些对于保持无脊髓灰质炎目标以及全球消灭脊髓灰质炎工作提出了新的挑战。

【发病机制与病理解剖】

发病机制分为两个阶段：第一阶段病毒经口咽或消化道进入体内，先在鼻咽部及胃肠道内复制，然后逐渐侵犯相关淋巴组织，大多数人感染后，机体可产生相应保护性抗体，病毒不进入血流，不出现症状或仅有轻微不适，表现为隐性感染。若机体抵抗力较低，病毒可入血，先引起较轻的病毒血症(即第一次病毒血症)，若病毒未侵犯神经系统，机体免疫系统又能清除病毒，患者可不出现神经系统症状，为顿挫型；少部分患者因病毒毒力强或血中抗体不足，病毒随血流扩散至全身淋巴组织或其他组织中进一步增殖，大量复制并再度入血形成较为严重的病毒血症(即第二次病毒血症)，典型病例可进入发病机制的第二阶段，病毒通过血脑屏障，侵入中枢神经系统，在脊髓前角运动神经细胞中增殖，引起细胞坏死，若运动神经元受损严重，则导致肌肉瘫痪，引起瘫痪期症状。引起瘫痪的高危因素包括过度疲劳、剧烈运动、肌内注射、扁桃体摘除术和遗传因素等。在瘫痪刚发生的几天内病毒在脊髓的复制量可达最大，但 1 周后病毒即无法检出，而遗留的局部炎性反应则可持续存在达数月之久。除神经系统病变之外，肠壁及其他淋巴组织亦可发生退行性或增生性病变，偶见局灶性心肌炎、间质性肺炎及肝、肾等其他脏器病变。

笔记

脊髓灰质炎病毒选择性侵犯某些神经细胞，主要病理变化在中枢神经系统，病变主要在脊髓前角、延髓、脑桥和中脑，以脊髓损害为主，大部分脑干及脑神经核都受损，以网状结构、前庭核及小脑盖核的病变多见，大脑皮层很少出现病变。偶见交感神经节及周围神经节病变。脊髓病变以前角运动神经元最显著。通常脊髓颈段及腰段的前角灰白质细胞损害较多，故临床上常见四肢瘫痪。

早期镜检可见神经细胞内染色体溶解，尼氏体（Nissl's bodies）消失，出现嗜酸性包涵体，伴周围组织充血、水肿和血管周围单核细胞浸润。严重者细胞核浓缩，细胞坏死，最后为吞噬细胞所清除。瘫痪主要由神经细胞不可逆性严重病变所致。临床上是否瘫痪、瘫痪轻重及其恢复程度主要由神经细胞病变的程度和部位决定，并非所有受累神经元都坏死，且损伤是可逆性的。起病 3~4 周后，水肿、炎症消退，神经细胞功能可逐渐恢复。

【临床表现】

本病潜伏期为 5~35 天，一般 9~12 天，临床上可表现多种类型：无症状型（隐性感染）、顿挫型、无瘫痪型、瘫痪型。

（一）无症状型（隐性感染）

该型多见，达 90% 以上。由于该型不出现临床症状，无法通过临床表现诊断。但从咽部分泌物及粪便中可分离出病毒，间隔 2~4 周的血清中可检测出特异性中和抗体增长 4 倍以上方可确诊。

（二）顿挫型

该型占 4%~8%，表现为上呼吸道症状：发热、咽部不适、咽部淋巴组织充血、水肿；胃肠功能紊乱：恶心、呕吐、腹泻、腹部不适等；以及流感样症状。上述症状持续 1~3 天后可逐渐恢复。该型经病毒分离及血清中的特异性抗体变化方可诊断。一般不伴神经系统症状、体征。

（三）无瘫痪型

无瘫痪型与顿挫型相比，主要区别为脑膜刺激征的出现，脑膜刺激征阳性，脑脊液呈病毒性脑膜炎性改变。患者可表现为头痛、背痛、呕吐和颈背部强直，克氏征、布氏征阳性。但其临床表现与其他肠道病毒引起的脑膜炎难以鉴别，需经病毒学和血清学确诊。此外，全身症状也较顿挫型为重。

（四）瘫痪型

主要可分为以下各期：

1. 前驱期 主要表现为发热、乏力、多汗，可伴咽痛、咳嗽等呼吸道症状或食欲下降、恶心、呕吐、腹痛等不适。

2. 瘫痪前期 可由前驱期直接进入，或在症状消失后 1~6 天出现体温再次上升，头痛、恶心呕吐，烦躁或嗜睡，感觉过敏、肢体强直灼痛。体检可有颈抵抗或凯尔尼格（Kernig）征、布鲁津斯基（Brudzinski）征阳性。三脚架征，即患儿坐起时因颈背强直不能屈曲，坐起时需双手后撑床上而呈“三脚架”样。吻膝试验阳性，患者坐起、弯颈时不能以下颌抵膝。可伴交感神经功能紊乱而出现面色潮红、多汗、括约肌功能障碍等表现。后期可有腱反射减弱或消失。

3. 瘫痪期 通常于起病后 3~10 天出现肢体瘫痪，多于体温开始下降时出现，瘫痪前可有肌力减弱，伴腱反射减弱或消失，并逐渐加重。无感觉障碍，瘫痪早期可伴发热和肌痛，多数患者体温下降后瘫痪就不再发展。可分以下几型：

（1）脊髓型：最常见。表现为弛缓性瘫痪，不对称，腱反射消失，肌张力减退，因病变多在颈、腰部脊髓，故四肢瘫痪，尤以下肢瘫居多。近端肌群较远端肌群受累重，出现早。躯干肌群瘫痪时头不能直立，颈背无力，不能坐起和翻身。颈胸部脊髓病变严重时可累及呼吸肌而影响呼吸运动，表现为呼吸浅速、咳嗽无力等。

笔记

(2) 延髓型：即球麻痹型，系延髓和脑桥受损所致。呼吸中枢受损时出现呼吸不规则，呼吸暂停，严重时出现呼吸衰竭。血管运动中枢受损时可有血压和脉率变化乃至循环衰竭。脑神经受损时则出现相应的症状和体征，面神经及第X对脑神经损伤多见。

(3) 脑型：少见。表现为高热、头痛、烦躁、惊厥或嗜睡，可有神志改变。

(4) 混合型：以上几型同时存在为混合型。

4. 恢复期　瘫痪通常从远端肌群开始恢复，持续数周至数月，轻型病例 1~3 个月内可基本恢复，重者需 6~18 个月或更长时间。

5. 后遗症期　瘫痪 1~2 年后仍不恢复为后遗症。若不积极治疗，则长期瘫痪的肢体可发生肌肉萎缩，肢体畸形。部分瘫痪型病例在感染后 25~35 年，发生进行性神经肌肉软弱、肌肉萎缩、疼痛，受累肢体瘫痪加重，称为脊髓灰质炎后综合征（post-poliomyelitis syndrome）。

【并发症】

脊髓灰质炎最主要的并发症为呼吸系统并发症，多见于延髓型呼吸麻痹患者，可继发肺炎、肺不张、急性肺水肿等。部分患者尸检可发现心肌病变，多由病毒直接引起，但仅根据临床表现较难确诊。消化系统并发症为消化道出血、肠麻痹、急性胃扩张等。其他并发症还包括尿潴留所致的尿路感染。长期卧床导致的压疮及氮、钙负平衡，表现为骨质疏松、尿路结石和肾衰等。病毒亦可侵犯心肌，导致心电图 T 波、S-T 段和 P-R 间期改变，见于 10%~20% 的患者。

【实验室检查】

(一) 血常规

白细胞多正常，早期及继发感染时可增高，以中性粒细胞为主。急性期 1/3~1/2 的患者血沉增快。

(二) 脑脊液

顿挫型脑脊液通常正常，无瘫痪型或瘫痪型患者脑脊液改变类似于其他病毒所致的脑膜炎。颅压可略高，细胞数稍增，早期以中性粒细胞为主，后期以淋巴细胞为主。热退后细胞数迅速降至正常，蛋白可略高，呈蛋白 - 细胞分离现象。少数患者脑脊液可始终正常。

(三) 病毒分离

起病 1 周内鼻咽部分泌物及粪便中可分离出病毒，也可从血液或脑脊液中分离病毒，多次送检可增加阳性率，诊断价值也更大。

(四) 血清学检查

可用中和试验、补体结合试验及酶标等方法检测特异抗体，其中以中和试验较常用，阳性率及特异性均较高。

【诊断】

根据当地流行病学资料，未服用疫苗者接触患者后出现多汗、烦躁、感觉过敏、颈背疼痛、强直，腱反射消失等现象，应疑似本病。弛缓性瘫痪的出现有助于诊断。流行病学资料对诊断起重要作用，病毒分离和血清特异性抗体检测可确诊。

【鉴别诊断】

前驱期需和上呼吸道感染、流行性感冒、胃肠炎等鉴别。瘫痪前期患者可与各种病毒性脑炎、化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎及流行性乙型脑炎相鉴别。瘫痪患者还应和感染性多发性神经根炎（吉兰 - 巴雷综合征）、急性脊髓炎、家族性周期性瘫痪、假性瘫痪以及其他肠道病毒感染

笔记

和骨关节病变引起的病变相鉴别。

【治疗】

本病无法治愈，目前也尚无特效抗病毒治疗方法。治疗原则主要是对症治疗、缓解症状、促进恢复、预防及处理并发症、康复治疗。

(一) 前驱期及瘫痪前期

1. 一般治疗 卧床至热退后 1 周，避免各种引起瘫痪发生的因素，如剧烈活动、肌内注射、手术等。保证补液量及热量的供给。

2. 对症治疗 必要时可使用退热药物、镇静剂缓解全身肌肉痉挛和疼痛；适量的被动运动可减少肌肉萎缩、畸形发生。

(二) 瘫痪期

1. 保持功能体位 卧床时保持身体呈一直线，膝部略弯曲，髋部及脊柱用板或重物使之挺直，踝关节呈 90°。疼痛消失后应积极做主动和被动锻炼，以防止骨骼肌肉萎缩、畸形。

2. 营养补充 予以充足的营养及充足的水分，维持电解质平衡。

3. 药物促进功能恢复 使用神经细胞的营养药物如维生素 B_1、B_{12} 及促神经传导药物地巴唑；增进肌肉张力药物，如加兰他敏等，一般在急性期后使用。

4. 延髓型瘫痪

(1) 保持气道通畅：采用头低位，避免误吸，最初几天可使用静脉途径补充营养。若气管内分泌物较多，应及时吸出，防止气道梗阻。

(2) 监测血气、电解质、血压等，发现问题及时处理。

(3) 声带麻痹、呼吸肌瘫痪者，需行气管切开术，必要时使用呼吸机辅助通气。

(三) 恢复期及后遗症期

体温恢复正常，肌肉疼痛消失和瘫痪停止发展后应进行积极康复治疗。若畸形较严重，可行外科矫形治疗，此外还可通过中医按摩、针灸、康复锻炼及其他理疗措施促功能恢复。

【预防】

(一) 管理传染源

早期发现患者，及时疫情报告，进行详细的流行病学调查。患者自起病日起至少隔离 40 天，最初 1 周强调呼吸道和胃肠道隔离。密切接触者应医学观察 20 天，对于病毒携带者应按患者的要求隔离。

(二) 切断传播途径

急性期患者粪便用 20% 含氯石灰乳剂，将粪便浸泡消毒 1~2 小时或用含氯消毒剂浸泡消毒后再排放，沾有粪便的尿布、衣裤应煮沸消毒，被服应日光暴晒。加强水、粪便和食品卫生管理。

(三) 保护易感人群

1. 本病流行期间，儿童应少去人群众多场所，避免过分疲劳和受凉，推迟各种预防注射和不急需的手术等，以免促使顿挫型变成瘫痪型。

2. 主动免疫　是预防本病的主要而有效的措施。我国从 1960 年开始大规模生产减毒活疫苗供全国儿童服用，致使本病发病率逐年降低，目前已无新病例报道。常用的疫苗有口服脊髓灰质炎疫苗(oral polio vaccine，OPV)、灭活脊髓灰质炎疫苗(inactivated polio vaccine，IPV)，具有很好的免疫活性。目前国际上较多采用 OPV，尤其是经济落后的发展中国家。

(1) 减毒活疫苗(OPV)：口服，使用方便，95% 以上接种者可产生长期免疫，但由于是活病毒，故不可用于免疫功能缺陷者或免疫抑制剂治疗者。脊髓灰质炎减毒活疫苗，一种是三型单价糖丸，另一种是混合多价糖丸，为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型混合物，目前普遍采用此型疫苗，中国目前由政府免

笔记

费提供作为国家计划免疫疫苗之一。免疫程序一般首次免疫从2个月龄开始，2、3、4个月龄各服1次，4岁时再加强免疫一次。疫苗宜在冬、春季服用，以期在夏、秋季流行时已获得保护，并免受其他肠道病毒干扰影响接种效果。服用时应空腹，忌用热水送服，以免使疫苗中的病毒被灭活而失去作用。口服疫苗一般无不良反应，偶有轻度发热、腹泻。遇有急性发热或患有严重佝偻病、活动性结核病以及心、肝、肾等急、慢性疾病患者暂不宜服用此疫苗。在极少数情况下，疫苗株病毒可突变，重新具有神经毒性，导致接种者或接触人群发生疫苗相关性麻痹性脊髓灰质炎，在我国发生率约1/125万，但该疫苗的优点仍远远超过其缺点，在我国实践中效果满意。服用疫苗后2周，体内可产生特异性抗体，1~2个月可达有效水平，三剂服用完成后产生的免疫力可维持5年，加强免疫1次可维持终身。

(2) 灭活疫苗(IPV)：较为安全，可用于免疫功能缺陷者及接受免疫抑制剂治疗者，但价格昂贵，免疫维持时间短，需重复注射。

3. 被动免疫　未服过疫苗的幼儿、孕妇、医务人员、免疫力低下者、扁桃体摘除等局部手术后或先天性免疫缺陷的患者及儿童，若与患者密切接触，应及早肌内注射丙种球蛋白。推荐剂量0.3~0.5ml/kg，每月1次，连用2次，免疫效果可维持2个月。

（谢　青）

参考文献

1. 卫生部. 2003—2010年全国保持无脊髓灰质炎状态行动计划. 2003.

2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone, 2009.

3. Isso A. Is polioeradication realistic. Science, 2006, 312: 852-854.

4. Grassly NC. Protective efficacy of a monovalent oral type 1 poliovirus vaccine: a case-control study. Lancet, 2007, 369: 1356-1362.

第四节　流行性感冒病毒感染

一、流行性感冒

流行性感冒(influenza)简称流感，是由流感病毒(influenza virus)引起的急性呼吸道传染病，其潜伏期短、传染性强、传播速度快。临床主要表现为高热、乏力、头痛、全身肌肉酸痛等中毒症状，而呼吸道症状轻微。但在老年人和慢性病患者中则可引起较严重的并发症。

【病原学】

流感病毒属于正黏病毒科，是一种RNA病毒，呈球形或丝状，直径80~120nm，丝状流感病毒的长度可达400nm。病毒由包膜、基质蛋白及核心组成，核心包含病毒单股负链RNA，具有特异性。基质蛋白构成了病毒的外壳骨架，它起到保护病毒核心并维系病毒空间结构的作用。病毒包囊中有两种重要的糖蛋白，即血凝素(hemagglutinin, HA)和神经氨酸酶(neuraminidase, NA)。NA的作用主要是协助释放病毒颗粒，促其黏附于呼吸道上皮细胞，此外还能促进病毒颗粒的播散。HA在病毒进入宿主细胞的过程中起着重要的作用。

根据流感病毒感染的对象可分为人、猪、马以及禽流感病毒等，其中人类流感病毒根据其核蛋白和基质蛋白M_1的抗原性分为甲、乙、丙三型(即A、B、C三型)，三型间无交叉免疫。感染鸟

笔记

类、猪等动物的流感病毒，其核蛋白抗原性与人甲型流感病毒相同。甲型根据 H 和 N 的抗原性不同分为若干亚型，H 分为 16 个亚型（H_1~H_{16}），N 有 9 个亚型（N_1~N_9）。

流感病毒易发生抗原变异，抗原漂移与抗原转变是主要的抗原变异形式。由于不断发生抗原变异导致流感反复流行。甲型流感病毒抗原变异频繁、传染性强，常引起流感大流行。乙型、丙型流感病毒的抗原性非常稳定。

【流行病学】

（一）传染源

患者和隐性感染者从潜伏期即有传染性，发病 3 天内传染性最强，是主要传染源。轻型患者和隐性感染者在疾病传播上有重要意义，健康带病毒者排病毒数量少且时间短，传播意义不大。

（二）传播途径

主要通过飞沫经呼吸道传播。也可通过接触被污染的手、日常用具等间接传播。

（三）人群易感性

人群普遍易感，感染后获得对同型病毒免疫力，但持续时间短，各型及亚型之间无交叉免疫，可反复发病。

（四）流行特征

1. 流行特点　突然发生、迅速传播，甲型流感病毒一般每隔 10~15 年就会发生一次抗原性转变（antigenic shift），一般表现为 HA 和（或）NA 的抗原性发生突然而完全的质变，产生一个新的亚型，因人类对其缺乏免疫能力，可引发世界性大流行。此外，甲型流感亚型内部还会发生抗原漂移（antigenic drift），主要是 HA 和（或）NA 内氨基酸序列的点突变，这种变化是逐渐累积产生的，一般 2~3 年发生一次。乙型流感病毒只有抗原漂移，无抗原转变，因新旧毒株仍有抗原联系，无法划分为亚型。乙型流感以局部流行为主，约相隔 5~6 年发生一次，丙型流感则为散发。

2. 流行季节　四季均可发生，以秋、冬季为主。南方在夏、秋季也可见到流感流行。

【发病机制与病理解剖】

流感病毒通常依靠 HA 与呼吸道表面纤毛柱状上皮细胞的特殊受体结合而进入细胞，在细胞内进行复制。在 NA 的协助下新的病毒颗粒被不断释放并播散继续感染其他细胞，被感染的宿主细胞则发生变性、坏死、溶解或脱落，产生炎症反应，从而出现发热、头痛、肌痛等全身症状。单纯流感病变主要损害呼吸道上部和中部黏膜，一般不破坏呼吸道基底膜，不引起病毒血症。

流感病毒性肺炎的病理特征为肺充血，黏膜下层局部炎性反应，细胞间质水肿，周围巨噬细胞浸润，肺泡细胞出血、脱落，重者可见支气管黏膜坏死、肺水肿以及毛细血管血栓形成。

【临床表现】

潜伏期通常为 1~3 天（数小时 ~4 天）。

（一）典型流感

典型流感起病急，前驱期即出现乏力，高热、寒战，头痛、全身酸痛等全身中毒症状，但体征较轻，可伴或不伴流涕、咽痛、干咳等局部症状。查体可见结膜充血。肺部听诊可闻及干啰音。病程 4~7 天，咳嗽和乏力可持续数周。

（二）轻型流感

轻型流感急性起病，轻或中度发热，全身及呼吸道症状轻，2~3 天内自愈。

笔记

（三）肺炎型流感

肺炎型流感多发生于老年人、婴幼儿、慢性病患者及免疫力低下者。病初类似典型流感症状，1 天后病情迅速加重，出现高热、咳嗽，呼吸困难及发绀，可伴有心、肝、肾衰竭。体检双肺遍及干、湿啰音，但无肺实变体征。痰细菌培养阴性，抗生素治疗无效。多于 5~10 天内发生呼吸循环衰竭，预后较差。

（四）其他类型

流感流行期间，患者除流感的症状体征，还伴其他肺外表现，特殊类型主要有以下几种：胃肠型伴呕吐、腹泻等消化道症状；脑膜脑炎型表现为意识障碍、脑膜刺激征等神经系统症状；若病变累及心肌、心包，分别为心肌炎型和心包炎型。此外，还有以横纹肌溶解为主要表现的肌炎型，仅见于儿童。

【并发症】

（一）呼吸系统并发症

呼吸系统并发症主要为继发性细菌感染，包括急性鼻窦炎、急性化脓性扁桃体炎、细菌性气管炎、细菌性肺炎等。

（二）肺外并发症

肺外并发症有中毒性休克、中毒性心肌炎和瑞氏综合征（Reye's syndrome）等。

【实验室检查】

（一）血象

发病初数天即可见白细胞总数减少，中性粒细胞减少显著，淋巴细胞相对增加，大单核细胞也可增加，此血象往往持续 10~15 天。合并细菌性感染时，白细胞和中性粒细胞增多。

（二）病毒分离

将起病 3 天内患者的含漱液或上呼吸道分泌物接种于鸡胚或组织培养进行病毒分离。

（三）血清学检查

分别对急性期及两周后血清进行补体结合试验或血凝抑制试验，前后抗体滴度上升≥4 倍，则为阳性。

（四）免疫荧光法检测抗原

起病 3 天内鼻黏膜压片染色找包涵体，荧光抗体检测抗原可呈阳性。

【诊断】

冬、春季节在同一地区，1~2 天内有大量上呼吸道感染患者发生，应考虑流感。流行期间，可根据临床表现诊断，但在流感的非流行期间或流行初期的散发病例，临床上难以诊断，需结合流行病学、临床表现、实验室检查病毒分离和血清学抗体检测综合判断。

【鉴别诊断】

应与其他病原体所致呼吸道感染，包括支原体、衣原体、腺病毒、肠道病毒、呼吸道合胞病毒以及单纯型钩端螺旋体病等进行鉴别。

【治疗】

（一）一般治疗

卧床休息，多饮水，注意营养。密切观察和监测并发症。高热者予解热镇痛药，必要时使用止咳祛痰药物。儿童忌服含阿司匹林成分的药物，以避免产生瑞氏综合征。

笔记

（二）抗流感病毒治疗

1. 离子通道阻滞剂 金刚烷胺（amantadine）可阻断病毒吸附于宿主细胞，抑制病毒复制。早期应用可减少病毒的排毒量和排毒期，缩短病程，但只对甲型流感病毒有效。该药易产生耐药性，不良反应主要有头晕、失眠、共济失调等神经精神症状。推荐用量为成人 200mg/d，老年人 160mg/d，小儿每天 4~5mg/kg，分两次口服，疗程 3~4 天。

2. 神经氨酸酶抑制剂 奥司他韦（oseltamivir）能特异性抑制甲、乙型流感病毒的 NA，从而抑制病毒的释放，减少病毒传播。应及早服用，推荐口服剂量为成人每天 2 次，每次 75mg，连服 5 天。儿童体重 15kg 者推荐剂量 30mg，15~23kg 者为 45mg，24~40kg 者为 60mg，大于 40kg 者可用 75mg，1 岁以下儿童不推荐使用。

【预防】

（一）控制传染源

早期发现疫情，及时掌握疫情动态，及早对流感患者进行呼吸道隔离和早期治疗。隔离时间为 1 周或至主要症状消失。

（二）切断传播途径

流感流行期间，避免集会等集体活动，易感者尽量少去公共场所。注意通风，必要时要对公共场所进行消毒。医务人员在工作期间戴口罩，勤洗手，防止交叉感染，流感患者的用具及分泌物使用消毒剂消毒。

（三）保护易感人群

疫苗接种是预防流感的基本措施。我国目前使用全病毒灭活疫苗、裂解疫苗和亚单位疫苗，均有很好的免疫原性，但应严格按照适应证使用。

药物预防可使用金刚烷胺，每次 100mg 口服，每天 2 次，连服 10~14 天，仅对甲型流感有一定预防作用。奥司他韦可用于甲型、乙型流感的预防，成人预防用药推荐剂量为 75mg，每天 1 次，连用 7 天。

二、人感染高致病性禽流感

人禽流感（human avian influenza）是由甲型流感病毒某些感染禽类亚型中的一些毒株引起的急性呼吸道传染病。其中 H_5N_1 亚型引起的高致病性禽流感（highly pathogenic avian influenza），病情严重，可出现毒血症、感染性休克、多脏器功能衰竭以及瑞氏综合征等并发症而致人死亡。

【病原学】

禽流感病毒属正黏病毒科甲型流感病毒属，其中的 H_2 和 H_7 亚型毒株（以 H_5N_1 和 H_7N_7 为代表）能引起严重的禽类疾病，称为高致病性禽流感。目前感染人类的禽流感病毒亚型主要为 H_5N_1、H_9N_2、H_7N_7，其中感染 H_5N_1 亚型的患者病情重，病死率高。

【流行病学】

（一）传染源

传染源主要为患禽流感或携带禽流感病毒的鸡、鸭、鹅等家禽。其他禽类、野禽或猪也有可能成为传染源。患者是否为人禽流感的传染源尚待进一步确定。

（二）传播途径

主要通过呼吸道传播，也可通过密切接触感染的禽类及其分泌物、排泄物，病毒污染的水等被感染。目前尚缺乏人与人之间传播的确切证据。

笔记

（三）人群易感性

人群普遍易感。12 岁以下儿童发病率较高，病情较重。与不明原因病死家禽或感染、疑似感染禽流感家禽密切接触人员为高危人群。

【发病机制与病理解剖】

人禽流感的发病机制与流行性感冒的发病机制基本一致。病理解剖显示，支气管黏膜严重坏死；肺泡内大量淋巴细胞浸润，可见散在的出血灶和肺不张；肺透明膜形成。

【临床表现】

潜伏期一般在 7 天以内，通常为 2~4 天。

感染 H_9N_2 亚型的患者通常仅有轻微的上呼吸道感染症状。感染 H_7N_7 亚型的患者常表现为结膜炎。重症患者一般均为 H_5N_1 亚型病毒感染。患者呈急性起病，早期酷似普通型流感，主要为发热，体温大多持续在 39℃以上，热程 1~7 天，多为 3~4 天。可伴有流涕、鼻塞、咳嗽、咽痛、头痛、肌肉酸痛和全身不适。常在发病 1~5 天后出现呼吸急促及明显的肺炎表现。重症患者病情进展迅速，发病 1 周内出现呼吸窘迫，肺部实变体征，随即发展为呼吸衰竭，大多数病例即使接受辅助通气治疗，仍然死亡。还可出现肺炎、肺出血、胸腔积液、全血细胞减少、肾衰竭、败血症、感染性休克及瑞氏综合征等并发症。

【实验室检查】

（一）血常规检查

外周血白细胞总数一般正常或降低，重症患者多有白细胞总数及淋巴细胞下降。

（二）病毒抗原及基因检测

取患者呼吸道标本，采用免疫荧光法或酶联免疫法，检测甲型流感病毒核蛋白（nucleoprotein，NP）抗原及禽流感病毒 H 亚型抗原。还可采用 RT-PCR 法，检测相应核酸。

（三）病毒分离

从患者呼吸道标本（如鼻咽分泌物、口腔含漱液、气管吸出物或呼吸道上皮细胞）中分离禽流感病毒。

（四）血清学检查

采集发病初期和恢复期双份血清，采用血凝抑制试验、补体结合试验或酶联免疫吸附试验，检测禽流感病毒抗体，前后滴度上升≥4 倍，可作为回顾性诊断的参考指标。

（五）影像学检查

X 线胸片可见肺内斑片状、弥漫性或多灶性浸润，但缺乏特异性。重症患者肺内病变进展迅速，呈大片毛玻璃状或肺实变影像，少数可伴有胸腔积液。

【并发症和后遗症】

轻症患者预后良好。H_5N_1 亚型感染重症病例病情发展迅速，常出现重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征、肺出血、胸腔积液、全血细胞减少、多脏器功能衰竭、败血症、休克及瑞氏综合征等并发症。

【诊断】

在禽流感流行时，发病前一周内曾到过疫点，有明确的病、死禽及其分泌物、排泄物接触史，或与人禽流感患者有密切接触者，结合临床表现、实验室检查、病毒分离和血清学抗体检测易于诊断。应注意从患者呼吸道分泌物中分离出特定病毒或采用 RT-PCR 检测到禽流感 H 亚型病

笔记

毒基因，且双份血清抗禽流感病毒抗体滴度恢复期较发病初期有 4 倍或以上升高是本病确诊的重要依据。

【鉴别诊断】

应与流感、普通感冒、细菌性肺炎、严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome，SARS）、传染性单核细胞增多症、巨细胞病毒感染、衣原体肺炎、支原体肺炎等疾病进行鉴别。

【预后】

感染 H_5N_1 亚型者预后较差，病死率约为 30%~80%。患者年龄、存在基础性疾病、治疗延迟、出现并发症等影响本病预后。

【治疗】

（一）隔离

对疑似病例、临床诊断病例和确诊病例均应进行隔离治疗。

（二）一般治疗

同流行性感冒治疗。

（三）抗病毒治疗

应在发病 48 小时内试用抗流感病毒药物。用药方法见“流行性感冒”。

（四）重症患者的治疗

处理要点：①营养支持；②加强血氧监测和呼吸支持；③防治继发细菌感染；④防治其他并发症，如短期给予肾上腺皮质激素改善毒血症状及呼吸窘迫。

【预防】

（一）监测及控制传染源

加强禽类疾病的监测，一旦发现禽流感疫情，立即封锁疫区，将高致病性禽流感疫点周围半径 3km 范围划为疫区，捕杀疫区内的全部家禽，并对疫区 5km 范围内的易感禽类进行强制性疫苗紧急免疫接种。此外，应加强对密切接触禽类人员的检疫。

（二）切断传播途径

发生禽流感疫情后，彻底消毒禽类养殖场、市售禽类摊档以及屠宰场，销毁或深埋死禽及禽类废弃物；彻底消毒患者排泄物、用于患者的医疗用品及诊室；医护人员做好个人防护。检测患者标本和禽流感病毒分离严格按照生物安全标准进行。保持病室内空气清新流通；做好手卫生，杜绝院内感染。

（三）保护易感人群

目前，尚无人用 H_5N_1 疫苗。对密切接触者试用抗流感病毒药物或按中医药辨证施治。

三、甲型 H_1N_1 流感

甲型 H_1N_1 流感[influenza A（H_1N_1）]是由新型的甲型 H_1N_1 流感病毒感染所致的急性呼吸道传染病。初始世界卫生组织（WHO）将此型流感称为“人感染猪流感”，后将其更名为“甲型 H_1N_1 流感”。

【病原学】

甲型 H_1N_1 流感是由一个新的甲型 H_1N_1 亚型流感病毒株引起，来源于猪、禽类和人类的病毒基因片段，是人流感病毒、猪流感病毒、禽流感病毒通过感染猪后发生基因重组而形成的

笔记

"混合体"。

【流行病学】

(一) 传染源

甲型 H_1N_1 流感患者为主要传染源,无症状感染者也具有传染性。目前,尚无动物传染人类的证据。

(二) 传播途径

主要通过飞沫经呼吸道传播,也可通过口腔、鼻腔、眼睛等处黏膜直接或间接接触传播。接触患者的呼吸道分泌物、体液和被病毒污染的物品亦可引起感染。通过气溶胶经呼吸道传播有待进一步确证。

(三) 易感人群

人群普遍易感。

【发病机制与病理解剖】

甲型 H_1N_1 流感的发病机制与流行性感冒发病机制基本一致。主要病理改变为肺部广泛的炎症和水肿,偶可见上皮坏死和出血。发生 ARDS 病例表现为支气管壁坏死、弥漫性肺泡损害伴肺透明膜病变。肺外脏器如心、肾、肝、脾和骨髓也可受损。

【临床表现】

潜伏期一般为 1~7 天,多为 1~3 天。

典型患者起病急,以发热为首发症状,表现为急速发热、数小时内达 38℃以上,可呈稽留热、弛张热或不规则热,可伴有畏寒或寒战,有咽痛、流涕、鼻塞、咳嗽、咳痰、头痛、全身酸痛、乏力。部分病例出现呕吐和(或)腹泻、肌肉痛或疲倦、球结膜充血等。发热一般持续 2~3 天。

轻型患者临床症状较轻,仅有轻微的上呼吸道症状,无发热或低热。体征主要包括咽部充血和扁桃体肿大。常呈现自限性过程。

严重患者起病急剧,体温快速上升至 39℃以上,并持续不退,超过 3 天,呼吸道症状明显加重,出现心率加快,呼吸急促,口唇发绀,气喘加重,也可出现反应迟钝、嗜睡、躁动等精神神经症状。少数病例病情进展迅速,出现呼吸衰竭、多脏器功能不全或衰竭。

本病可诱发原有基础疾病加重,呈现相应的临床表现,甚至发生严重病情,导致患者死亡。

与流行性感冒相同老年人、婴幼儿、慢性病患者及免疫力低下者常引起重症病例外,肥胖和妊娠也是引起本病加重的重要因素。

【实验室检查】

(一) 外周血象检查

1. 白细胞计数　白细胞总数一般不高或降低。中性粒细胞计数正常,重症患者中性粒细胞百分数和绝对值降低。

2. 淋巴细胞　大部分重症患者淋巴细胞百分数和绝对值降低。

3. 血小板　部分患者出现血小板降低,极少数病例血小板计数低于 30×10^9/L。

(二) 病原学检查

1. 病毒核酸检测　以 RT-PCR(最好采用 real-time RT-PCR)法检测呼吸道标本(咽拭子、鼻拭子、鼻咽或气管抽取物、痰)中的甲型 H_1N_1 流感病毒核酸,结果可呈阳性。

2. 病毒分离　常用鸡胚和 MDCK(狗肾细胞)分离培养流感病毒。通过此方法可以从呼吸

笔记

道标本中分离出甲型 H_1N_1 流感病毒。

3. 抗原检测

(1) 快速抗原检测:对患者咽、鼻拭子或含漱液标本中流感病毒的 NP 抗原和 M_1 抗原进行快速检测。此方法较病毒分离培养和 RT-PCR 的敏感性低,无法确定流感病毒的亚型,一般可以提示甲型或乙型流感病毒感染。

(2) 直接免疫荧光方法检测:检测呼吸道分泌物标本中脱落细胞中含有流感病毒抗原,阳性即可确诊。

4. 血清抗体检查 动态检测发病初期和恢复期双份血清甲型 H_1N_1 流感病毒特异性抗体滴度上升≥4 倍。

(三) 胸部影像学检查

影像学上主要表现为磨玻璃影,单发或多发的斑片状实变影,病灶多分布在中下肺野中外带,气道较少受累。合并肺炎时肺内可见片状阴影,多表现为全肺叶、肺段或亚肺段实变影。

【并发症】

并发症主要有病毒性肺炎,细菌性肺炎。少数患者出现肌炎。极少数患者出现肌红蛋白尿和肾衰竭。出现心肌损害者常表现为心电图异常、心律失常、心肌酶升高等。

【诊断】

在甲型 H_1N_1 流感流行时,发病前 7 天内曾到过疫点,与传染期甲型 H_1N_1 流感确诊病例有密切接触者,结合临床表现、实验室检查、病毒分离和血清学抗体检测易于诊断。应注意从患者呼吸道标本中分离出甲型 H_1N_1 流感病毒或检测到甲型 H_1N_1 流感病毒核酸,且双份血清甲型 H_1N_1 流感病毒的特异性抗体水平有 4 倍或以上升高是本病确诊的重要依据。

【鉴别诊断】

应与普通流感、禽流感、上呼吸道感染、肺炎、传染性单核细胞增多症、巨细胞病毒感染、军团菌肺炎、支原体肺炎、SARS 等鉴别。

【预后】

典型甲型 H_1N_1 流感和轻型甲型 H_1N_1 流感预后较好。甲型 H_1N_1 流感危重症预后差,病死率较高,在 12%~18.8% 之间。

【治疗】

(一) 隔离

对疑似病例、临床诊断病例和确诊病例均应进行隔离治疗。

(二) 一般治疗

同流行性感冒治疗。

(三) 抗病毒治疗

神经氨酸酶抑制剂奥司他韦(oseltamivir)、扎那米韦(zanamivir)有效。金刚烷胺和金刚乙胺呈耐药。奥司他韦用药见“流行性感冒”。

扎那米韦:用于成人及 7 岁以上儿童。成人用量为 10mg 吸入,每天 2 次,疗程为 5 天。7 岁及以上儿童用法同成人。

笔记

（四）重症患者的治疗

同禽流感重症处理原则。

【预防】

（一）隔离患者

最好就地隔离治疗待热退后2天。对于密切接触者的医学观察期限为7天。

（二）阻断传播途径

流行期间少到公共场所、娱乐场所及暂停集会。与患者近距离接触时，应戴外科口罩和防护眼镜。患者用具进行煮沸消毒。病房可用过氧乙酸（$0.75g/m^2$）等消毒。

（三）保护易感人群

我国在2009年下半年开始应用国产甲型H_1N_1流感灭活疫苗对流行区人群进行了接种，证明是一种安全、有效的疫苗。

目前，还没有公认的能够预防甲型H_1N_1流感的药物。

（刘 沛）

参考文献

1. 中华人民共和国卫生部．人禽流感诊治方案（试行）. 2004.

2. 中华人民共和国卫生部．甲型H_1N_1流感诊疗方案．第3版.2009.

3. Joseph T. Human infections with avian influenza viruses. Md Med, 2005, 6(1): 30-32.

4. Dawod FS. Emergence of a novel swine-orion influenza A (H_1N_1) virus in humans. N End J Med, 2009, 360(25): 2605-2615.

5. Shieh WJ. 2009 pandemic influenza A (H_1N_1) pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. A J Pathol, 2010, 177(1): 166-175.

第五节 麻 疹

麻疹（measles）是由麻疹病毒（*measles virus*）引起的病毒感染性传染病，在我国法定的传染病中属于乙类传染病。其主要的临床表现有发热、咳嗽、流涕等卡他症状及眼结合膜炎，特征性表现为口腔麻疹黏膜斑（Koplik spots）及皮肤斑丘疹。在我国自从婴幼儿广泛接种麻疹疫苗以来，该病的发展已经基本得到了控制。

【病原学】

麻疹病毒属于副黏液病毒（*Paramyxovirus*）科、麻疹病毒属，只有一个血清型。电镜下病毒呈球状或丝状，直径150~200nm，中心为单链RNA，其基因组有16 000个核苷酸，外有脂蛋白包膜，包膜有3种结构蛋白，是主要的致病物质。其中血凝素（hemagglutinin，H）是表面主要蛋白，能够识别靶细胞受体，促进病毒黏附于宿主细胞；融合蛋白（fusion protein，F）在病毒扩散时使病毒细胞与宿主细胞融合；基质蛋白（matrix protein，M）与组合病毒成分及病毒繁殖有关。这3种结构蛋白可以刺激机体产生相应的抗体，用于临床诊断。麻疹病毒在体外抵抗力较弱，对热、紫外线及一般消毒剂敏感，56℃ 30分钟即可灭活。但对寒冷及干燥环境有较强的抵抗力，室温下可存活数天，-70℃可存活数年。

笔记

【流行病学】

(一) 传染源

人是麻疹病毒的唯一宿主,因此麻疹患者是唯一的传染源。急性期的患者是最重要的传染源,发病前2天至出疹后5天内均具有传染性,前驱期传染性最强,出疹后逐渐减低,疹退时已无传染性。传染期患者口、鼻、咽、眼结合膜分泌物均含有病毒,恢复期不带病毒。此外,无症状病毒携带者和隐性感染者较少,传染性也较低,作为传染源的意义不大。

(二) 传播途径

经呼吸道飞沫传播是主要的传播途径。患者咳嗽、打喷嚏时,病毒随排出的飞沫经口、咽、鼻部或眼结合膜侵入易感者。密切接触者亦可经污染病毒的手传播,通过第三者或衣物间接传播很少见。

(三) 人群易感性

人类对麻疹病毒普遍易感,易感者接触患者后90%以上均可发病,病后可获得持久免疫力。6个月以内婴儿因可从母体获得抗体很少患病,该病主要在6个月至5岁小儿间流行。近些年在年长儿和成人中也可见一些轻型麻疹病例,其主要原因为婴幼儿时未接种过麻疹疫苗或未再复种,使体内抗体的水平降低而成为易感者。

(四) 流行特征

麻疹是一种传染性很强的传染病,发病季节以冬、春季为多见,但全年均可发生。20世纪前50年,世界各地均有麻疹流行。60年代麻疹疫苗问世以来,普种疫苗的国家发病率大大下降。在我国自麻疹疫苗纳入计划免疫项目、婴幼儿普遍接种麻疹疫苗以来,麻疹流行得到了有效控制。卫生部在《2006-2012年全国消除麻疹行动计划》提出"到2012年,全国麻疹发病率控制在1/100万以下(不包括麻疹输入病例),无本土麻疹病毒传播。"因此为了尽快达到2012年在我国彻底消除麻疹的目标,除继续婴幼儿全程接种麻疹疫苗外,还在全国开展麻疹疫苗强化免疫活动。

【发病机制与病理解剖】

麻疹病毒经空气飞沫到达上呼吸道或眼结合膜,在局部上皮细胞内复制,并从原发病灶处侵入局部淋巴组织,病毒迅速大量复制后入血,于感染后第2~3天引起第一次病毒血症。随后病毒进入全身单核-吞噬细胞系统并进行大量增殖。感染后第5~7天,大量复制后的病毒再次侵入血流,形成第二次病毒血症。病毒随血流播散至全身各组织器官,主要部位有呼吸道、眼结合膜、口咽部、皮肤、胃肠道等,此时引起一系列临床表现。在病程第15天以后,由于机体特异性免疫应答清除病毒,临床进入恢复期。感染麻疹病毒后,人体可产生补体结合抗体、血凝抑制抗体及中和抗体,前者为IgM,表示新近感染,后两者为IgG,表示对麻疹病毒具有免疫力。麻疹的病理特征是感染部位数个细胞融合形成多核巨细胞,可见于皮肤、眼结合膜、呼吸道和胃肠道黏膜、全身淋巴组织、肝、脾等处。皮疹为病毒或免疫损伤致皮肤浅表血管内皮细胞肿胀、增生、渗出,真皮淋巴细胞浸润、充血肿胀所致。由于崩解的红细胞和血浆渗出,使皮疹消退后遗留色素沉着,表皮细胞坏死及退行性变形成脱屑。口腔麻疹黏膜斑的病理改变与皮疹相似,是口腔黏膜内血管内皮肿胀、坏死及淋巴细胞浸润的结果。麻疹的病理改变以呼吸道病变最显著,肠道黏膜病变相对较轻。并发脑炎时脑组织可出现充血、水肿、点状出血或脱髓鞘病变。

【临床表现】

笔记

潜伏期为6~21天,平均为10天左右。接种过麻疹疫苗者可延长至3~4周。

（一）典型麻疹

典型麻疹临床过程可分为以下三期：

1. 前驱期　从发热到出疹为前驱期，一般持续3~4天。此期主要为上呼吸道及眼结合膜炎症所致的卡他症状，表现为急性起病，发热、咳嗽、流涕、流泪，眼结合膜充血、畏光，咽痛、全身乏力等。部分年长儿童可诉头痛，婴幼儿可出现胃肠道症状如呕吐、腹泻等。在病程2~3天，约90%以上患者口腔可出现麻疹黏膜斑（科氏斑），它是麻疹前驱期的特征性体征，具有诊断价值。科氏斑位于双侧第二磨牙对面的颊黏膜上，为0.5~1mm针尖大小的小白点，周围有红晕，初起时仅数个，1~2天内迅速增多融合，扩散至整个颊黏膜，形成表浅的糜烂，似鹅口疮，2~3天后很快消失。前驱期一些患者可见颈、胸、腹部一过性风疹样皮疹，数小时即退去，称麻疹前驱疹。

2. 出疹期　从病程的第3~4天开始，持续1周左右。此时患者体温持续升高，同时呼吸道等感染中毒症状明显加重，特征性表现是开始出现皮疹。皮疹首先见于耳后、发际，渐及前额、面、颈部，自上而下至胸、腹、背及四肢，2~3天遍及全身，最后达手掌与足底。皮疹初为淡红色斑丘疹，大小不等，直径约2~5mm，压之褪色，疹间皮肤正常。出疹高峰时皮疹可融合，颜色转暗，部分病例可有出血性皮疹，压之不褪色。随出疹达高峰，全身毒血症状加重，体温可达40℃，患者可有嗜睡或烦躁不安，甚至谵妄、抽搐。咳嗽加重，咽红、舌干，结膜红肿、畏光。表浅淋巴结及肝、脾肿大，肺部可闻及干、湿啰音，可出现心功能衰竭。成人麻疹中毒症状常比小儿重，但并发症较少。

3. 恢复期　皮疹达高峰后，持续1~2天后迅速好转，体温开始下降，全身症状明显减轻，皮疹随之按出疹顺序依次消退，可留有浅褐色色素沉着斑，1~2周后消失。疹退时有糠麸样细小脱屑。

无并发症者整个病程为10~14天。麻疹过程中，呼吸道病变最显著，可表现为鼻炎、咽炎、支气管炎及肺炎，还可并发脑炎。此外，麻疹病毒感染过程中机体免疫反应明显降低，可使原有的变态反应性疾病如湿疹、哮喘、肾病综合征得到暂时缓解，但患者易继发细菌感染，结核病灶可复发或恶化。

（二）非典型麻疹

由于感染者的年龄不同、机体的免疫状态不同、病毒毒力的强弱不一、侵入人体数量及是否接种过麻疹疫苗及疫苗种类不同等因素，临床上可出现非典型麻疹，包括：

1. 轻型麻疹　多见于对麻疹具有部分免疫力者，如6个月前婴儿，近期接受过被动免疫，或曾接种过麻疹疫苗。表现为低热且持续时间短，皮疹稀疏色淡，无麻疹科氏斑或不典型，呼吸道症状轻等。一般无并发症，病程在1周左右。病后所获免疫力与典型麻疹患者相同。

2. 重型麻疹　多见于全身情况差、免疫力低下或继发严重感染者，病死率高。

（1）中毒性麻疹：表现为全身感染中毒症状重，起病即高热，达40℃以上，伴有气促、发绀、心率快，甚至谵妄、抽搐、昏迷，同时皮疹也较严重。

（2）休克性麻疹：除具有中毒症状外，出现循环衰竭或心功能衰竭，表现为面色苍白、发绀、四肢厥冷、心音弱、心率快、血压下降等。皮疹暗淡稀少或皮疹出现后又突然隐退。

（3）出血性麻疹：皮疹为出血性，形成紫斑，压之不褪色，同时可有内脏出血。

（4）疱疹性麻疹：皮疹呈疱疹样，融合成大疱。发热高、中毒症状重。

3. 异型麻疹　主要发生在接种麻疹灭活疫苗后4~6年，再接触麻疹患者时出现。表现为突起高热，头痛、肌痛、腹痛，无麻疹黏膜斑，病后2~3天出现皮疹，从四肢远端开始，逐渐扩散到躯干。皮疹为多形性，常伴四肢水肿，上呼吸道卡他症状不明显，但肺部可闻啰音。肝、脾均可增大。异型麻疹病情较重，但多为自限性。其最重要的诊断依据是恢复期检测麻疹血凝抑制抗体呈现高滴度，但病毒分离阴性。一般认为异型麻疹无传染性。

笔记

【实验室检查】

(一) 血常规

白细胞总数减少，淋巴细胞比例相对增多。如果白细胞数增加，尤其是中性粒细胞增加，提示继发细菌感染；若淋巴细胞严重减少，常提示预后不好。

(二) 血清学检查

酶联免疫吸附试验（ELISA）测定血清特异性 IgM 和 IgG 抗体，敏感性和特异性好。其中 IgM 抗体病后 5~20 天最高，阳性是诊断麻疹的标准方法，IgG 抗体恢复期较早期增高 4 倍以上即为阳性，也可以诊断麻疹。抗体包括血凝抑制抗体、中和抗体或补体结合抗体。

(三) 病原学检查

1. 病毒分离　取早期患者眼、鼻、咽分泌物或血、尿标本接种于原代人胚肾细胞，分离麻疹病毒，但不作为常规检查。

2. 病毒抗原检测　取早期患者鼻咽分泌物、血细胞及尿沉渣细胞，用免疫荧光或免疫酶法查麻疹病毒抗原，如阳性，可早期诊断。上述标本涂片后还可见多核巨细胞。

3. 核酸检测　采用反转录聚合酶链反应（RT-PCR）从临床标本中扩增麻疹病毒 RNA，是一种非常敏感和特异的诊断方法，对免疫力低下而不能产生特异抗体的麻疹患者，尤为有价值。

【并发症】

(一) 喉炎

喉炎以 2~3 岁以下小儿多见，继发于细菌感染导致喉部组织水肿，分泌物增多，极易引起喉梗阻。表现为声音嘶哑、犬吠样咳嗽、呼吸困难、发绀等，严重时须及早做气管切开。

(二) 肺炎

肺炎为麻疹最常见的并发症，多见于 5 岁以下患儿，占麻疹患儿死亡的 90% 以上。麻疹病毒本身引起的肺炎多不严重，而继发的肺部感染较为严重，病原体可为细菌或病毒，也可是多种细菌混合感染。表现为病情突然加重，咳嗽、咳脓痰，患儿可出现鼻翼扇动、口唇发绀，肺部有明显的啰音。

(三) 心肌炎

2 岁以下婴幼儿易致心肌病变，表现为气促、烦躁、面色苍白、发绀，听诊心音低钝、心率快。皮疹不能出全或突然隐退。心电图示 T 波和 ST 段改变。

(四) 脑炎

麻疹脑炎的发病率为 0.01%~0.5%，即使无神经系统症状，麻疹患者中 50% 可有脑电图异常。脑炎可发生于出疹后 2~6 天，亦可发生于出疹后 3 周左右。主要为麻疹病毒直接侵犯脑组织所致。临床表现与其他病毒性脑炎类似，病死率约 15%，多数可恢复正常，部分患者留有智力低下、癫痫、瘫痪等后遗症。

(五) 亚急性硬化性全脑炎

亚急性硬化性全脑炎（subacute sclerosing panencephalitis，SSPE）是麻疹的一种远期并发症，属慢性或亚急性进行性脑炎，罕见，发病率约（1~4）/100 万。其机制主要与病毒基因变异有关，病毒变异后机体不能产生对基质蛋白的抗体，导致病毒在脑细胞中长期潜伏而引起。病理变化为脑组织退行性变。本病常在原发麻疹后 2~17 年（平均 7 年）发病，患者逐渐出现智力障碍、性格改变、运动不协调、语言和视听障碍、癫痫发作等症状，最后因昏迷、强直性瘫痪而死亡。

【诊断】

笔记

典型麻疹不难诊断，根据当地有麻疹流行，没有接种过麻疹疫苗且有麻疹患者的接触史，同

时出现典型麻疹的临床表现，如急起发热、上呼吸道卡他症状、结膜充血、畏光、口腔麻疹黏膜斑及典型的皮疹等即可诊断。非典型患者难以确诊者，依赖于实验室检查。

【鉴别诊断】

1. 风疹　前驱期短，全身症状和呼吸道症状轻，无麻疹黏膜斑，发热1~2天出疹，皮疹分布以面、颈、躯干为主。1~2天皮疹消退，无色素沉着和脱屑，常伴耳后、颈部淋巴结肿大。

2. 幼儿急疹　突起高热，持续3~5天，上呼吸道症状轻，热骤降后而出现皮疹，皮疹散在呈玫瑰色，多位于躯干，1~3天皮疹退尽，热退后出疹为其特点。

3. 猩红热　前驱期发热，咽痛明显，1~2天后全身出现针尖大小红色丘疹，疹间皮肤充血，压之退色，面部无皮疹，口周呈苍白圈，皮疹持续4~5天随热降而退，出现大片脱皮。外周血白细胞总数及中性粒细胞增高显著。

4. 药物疹　近期服药史，皮疹多有瘙痒，低热或无热，无黏膜斑及卡他症状，停药后皮疹渐消退。血嗜酸性粒细胞可增多。

麻疹与其他出疹性疾病的鉴别见表2-2。

表2-2　麻疹与其他出疹性疾病的鉴别

	结膜炎	咽痛	麻疹黏膜斑	出疹时间	皮疹特征
麻疹	+	+	+	发热3~4天	红色斑丘疹由耳后开始
风疹	±	±	−	发热1~2天	淡红色斑丘疹，由面部开始
幼儿急疹	−			热骤降出疹	散在，玫瑰色，多位于躯干
猩红热	±	+	−	发热1~2天	全身出现针尖大小红色丘疹 疹间皮肤充血
药物疹				用药时出疹	多形性、停药后疹退

【预后】

无并发症的单纯麻疹预后良好，重型麻疹病死率较高。

【治疗】

对麻疹病毒尚无特效抗病毒药物，主要为对症治疗，加强护理，预防和治疗并发症。

（一）一般治疗

患者应单病室呼吸道隔离至体温正常或至少出疹后5天；卧床休息，保持室内空气新鲜，温度适宜；眼、鼻、口腔保持清洁，多饮水。对住院麻疹患儿应补充维生素A，来降低并发症和病死率。

（二）对症治疗

高热可酌用小剂量解热药物或物理降温；咳嗽可用祛痰镇咳药；剧咳和烦躁不安可用少量镇静药；体弱病重患儿可早期注射丙种球蛋白；必要时给氧，保证水电解质及酸碱平衡等。

（三）并发症治疗

1. 喉炎　蒸汽雾化吸入稀释痰液，使用抗菌药物，对喉部水肿者可试用肾上腺皮质激素。喉梗阻严重时及早行气管切开。

2. 肺炎　治疗同一般肺炎，合并细菌感染较为常见，主要为抗菌治疗。

3. 心肌炎　出现心力衰竭者应及早静脉注射强心药物如毛花苷C或毒毛花苷K，同时应用利尿药，重症者可用肾上腺皮质激素保护心肌。

4. 脑炎　处理基本同乙型脑炎。SSPE目前无特殊治疗。

笔记

【预防】

预防麻疹的关键措施是对易感者接种麻疹疫苗，提高其免疫力。

(一) 管理传染源

对麻疹患者应做到早诊断、早报告、早隔离、早治疗，患者隔离至出疹后5天、伴呼吸道并发症者应延长到出疹后10天。易感的接触者检疫期为3周，并使用被动免疫制剂。流行期间，儿童机构应加强检查，及时发现患者。

(二) 切断传播途径

流行期间避免去公共场所或人多拥挤处，出入应戴口罩；无并发症的患儿在家中隔离，以减少传播和继发医院感染。

(三) 保护易感人群

1. 主动免疫 主要对象为婴幼儿，但未患过麻疹的儿童和成人均可接种麻疹减毒活疫苗。目前发达国家初种麻疹疫苗的年龄大多定在15个月，而发展中国家由于仍常有麻疹流行，初种年龄为8个月。第1次皮下注射0.2ml，儿童和成人剂量相同。易感者在接触患者2天内若接种疫苗，仍有可能预防发病或减轻病情。接种后12天出现IgM抗体，阳性率可达95%~98%，2~6个月后渐降；IgG抗体仍维持一定水平，4~6年后部分儿童已完全测不出抗体，故需复种。接种后反应较轻微，少数接种者可出现短时低热。接种疫苗的禁忌为妊娠、过敏体质、免疫功能低下者(如肿瘤、白血病、使用免疫抑制剂及放射治疗者等)；活动性结核应治疗后再考虑接种；发热及一般急、慢性疾病者应暂缓接种；凡6周内接受过被动免疫制剂者，应推迟3个月接种。

2. 被动免疫 新生儿可从母体得到特异抗体，免疫的半衰期大约有3周，随后便对麻疹病毒易感。体弱、妊娠妇女及年幼的易感者接触麻疹患者后，应立即采用被动免疫。在接触患者5天内注射人血丙种球蛋白3ml可预防发病。若5天后注射，则只能减轻症状，免疫有效期3~8周。

(窦晓光)

参考文献

1. 杨绍基，任红. 传染病学. 第7版. 北京：人民卫生出版社，2008.

2. Ghebrehewet S. Outbreak of measles in Central and Eastern Cheshire, UK, October 2008-February 2009. Epidemiol Infect, 2012, 9(1): 1-8.

3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global routine vaccination coverage, 2011, MMWR. 2012, 61: 883-885.

4. Saurabh S. Global reduction in measles mortality. Lancet, 2012, 380: 1304-1305.

第六节 水痘和带状疱疹

水痘(varicella, chickenpox)和带状疱疹(herps zoster)是由同一种病毒即水痘-带状疱疹病毒(*varicella-zoster virus*, VZV)感染所引起的、临床表现不同的两种疾病。水痘为原发性感染，多见于儿童，临床特征是同时出现的全身性丘疹、水疱及结痂。带状疱疹是潜伏于感觉神经节的水痘-带状疱疹病毒再激活后发生的皮肤感染，以沿身体一侧周围神经出现呈带状分布的、成簇出现的疱疹为特征，多见于成人。

笔记

【病原学】

水痘 - 带状疱疹病毒属疱疹病毒科，仅有一个血清型。病毒呈球形，直径 150~200nm。病毒衣壳是由 162 个壳粒排成的对称 20 面体，外层为脂蛋白包膜，核心为双链 DNA。病毒含有 DNA 聚合酶（DNA polymerase）和胸腺嘧啶激酶（thymidine kinase），前者为合成 DNA 所必需的酶，系疱疹病毒属共有，后者仅存在于单纯疱疹病毒和水痘 - 带状疱疹病毒。一般认为，不能产生胸腺嘧啶激酶的病毒不能造成潜伏感染而引起带状疱疹。受病毒感染的细胞可形成多核巨细胞，核内出现嗜酸性包涵体。病毒对外界抵抗力弱，不耐热和酸，不能在痂皮中存活，能被乙醚等消毒剂灭活。人是已知的自然界中的唯一宿主。

一、水　痘

【流行病学】

（一）传染源

患者是唯一的传染源。病毒存在于患者上呼吸道和疱疹液中，发病前 1~2 天至皮疹完全结痂为止均有传染性。易感儿童接触带状疱疹患者后，也可发生水痘。

（二）传播途径

主要通过呼吸道飞沫和直接接触传播，亦可通过接触被污染的用具传播。

（三）人群易感性

本病传染性极强，人群对水痘普遍易感。易感儿童接触后 90% 发病，6 个月以下婴儿较少见。孕妇患水痘时，胎儿可被感染。病后可获持久免疫，二次感染发病者极少见，但以后可发生带状疱疹。本病一年四季均可发生，以冬、春季为高。

【发病机制与病理解剖】

病毒经上呼吸道侵入人体后，先在呼吸道黏膜细胞中增殖，2~3 天后进入血液，形成病毒血症，并在单核 - 巨噬细胞系统内增殖后再次入血，形成第二次病毒血症，并向全身扩散，引起各器官病变。主要受累的器官是皮肤，偶尔也可以累及内脏。皮疹分批出现与病毒间歇性入血有关，其出现的时间与间隙性病毒血症的发生相一致。皮疹出现 1~4 天后，出现特异性细胞免疫并产生特异性抗体，病毒血症消失，症状随之缓解。

水痘的皮肤病变主要在表皮棘细胞层，细胞呈气球样变、肿胀，组织液渗入形成水痘疱疹，内含大量病毒。水痘疱疹以单房为主，周边和基底部可见胞核分裂的多核巨细胞，内含嗜酸性包涵体。水疱液开始时透明，当上皮细胞脱落加之炎性细胞浸润，使疱内液体变浊并减少，最后下层的上皮细胞再生，结痂脱落，结痂脱落后一般不留痕迹。小儿初次感染水痘 - 带状疱疹病毒时，临床表现为水痘，愈后可获免疫力。但部分病毒经感觉神经纤维传入，潜伏于脊髓背侧神经根和三叉神经节的神经细胞内，形成慢性潜在性感染。免疫功能正常的患者，可有部分内脏器官的轻微受累，如血清丙氨酸转氨酶（ALT）升高等。免疫功能缺陷者则可出现播散性水痘，病变累及胃肠道、肺、肝、脾、胰、肾上腺和肠道等，受累器官可有局灶性坏死、炎性细胞浸润，病变部位可见含嗜酸性包涵体的多核巨细胞。并发脑炎者，脑组织可有水肿、充血和点状出血等。

【临床表现】

潜伏期为 10~24 天，以 14~16 天为多见。典型水痘可分为两期：

（一）前驱期

婴幼儿常无症状或症状轻微，在出现低热、全身不适的同时已有皮疹出现。年长儿童和

笔记

成人可有畏寒、低热、头痛、乏力、咽痛、咳嗽、恶心、食欲减退等症状，持续1~2天后才出现皮疹。

（二）出疹期

皮疹首先见于躯干和头部，以后延及面部及四肢。初为红色斑疹，数小时后变为丘疹并发展成疱疹。疱疹为单房性，椭圆形，直径3~5mm，周围有红晕，疱疹壁薄易破，疹液透明，后变混浊，疱疹处常伴瘙痒。1~2天后疱疹从中心开始干枯、结痂，红晕消失。1周左右痂皮脱落愈合，一般不留瘢痕。如有继发感染，则形成脓疱，结痂、脱痂时间将延长。水痘皮疹为向心性分布，主要位于躯干，其次为头面部，四肢相对较少，手掌、足底更少。部分患者可在口腔、咽喉、眼结膜和外阴等黏膜处发生疱疹，破裂后形成溃疡。水痘皮疹是分批出现，故病程中在同一部位可见斑丘疹、水疱和结痂同时存在，后期出现的斑丘疹可未发展成水疱即隐退。水痘多为自限性疾病，10天左右自愈。儿童患者症状和皮疹均较轻，成人患者症状较重，易并发水痘肺炎。免疫功能低下者，易出现播散性水痘，皮疹融合形成大疱。妊娠期感染水痘，可致胎儿畸形、早产或死胎。产前数天内患水痘，可发生新生儿水痘，病情常较危重。

除了上述典型水痘外，可有疹内出血的出血型水痘，病情极严重。此型全身症状重，皮肤、黏膜有瘀点、瘀斑和内脏出血等，系因血小板减少或弥散性血管内凝血（DIC）所致。还可有因继发细菌感染所致的坏疽型水痘，皮肤大片坏死，可因脓毒症而死亡。

【实验室检查】

（一）血常规

血白细胞总数正常或稍增高，淋巴细胞分数可以升高。

（二）疱疹刮片

刮取新鲜疱疹基底组织涂片，用瑞特或吉姆萨染色可见多核巨细胞，用苏木素-伊红染色可查见核内包涵体。

（三）血清学检查

常用酶联免疫吸附法或补体结合试验检测特异性抗体。补体结合抗体于出疹后1~4天出现，2~6周达高峰，6~12个月后逐渐下降。血清抗体检查有可能发生与单纯疱疹病毒抗体的交叉反应。

（四）病原学检查

1. 病毒分离 取病程3~4天疱疹液种于人胚成纤维细胞，分离出病毒后可作进一步鉴定。

2. 抗原检查 对病变皮肤刮取物，用免疫荧光法检查病毒抗原。其方法敏感、快速，并容易与单纯疱疹病毒感染相鉴别。

3. 核酸检测 用聚合酶链反应（PCR）检测患者呼吸道上皮细胞和外周血白细胞中的病毒DNA，系敏感、快速的早期诊断方法。

【并发症】

（一）皮疹继发细菌感染

如化脓性感染、丹毒、蜂窝织炎、脓毒症等。

（二）肺炎

原发性水痘肺炎多见于成人患者或免疫功能缺陷者。轻者可无临床表现，仅X线检查有肺部弥漫性结节性浸润；重者有咳嗽、咯血、胸痛、呼吸困难、发绀等；严重者可于24~48小时内死于急性呼吸衰竭。继发性肺炎为继发细菌感染所致，多见于小儿。

（三）脑炎

笔记

发生率低于1%，多发生于出疹后1周左右，临床表现和脑脊液改变与一般病毒性脑炎相似，

预后较好，病死率为 5% 左右。重者可遗留神经系统后遗症。

(四) 肝炎

多表现为 ALT 升高，少数可出现肝脂肪性变，伴发肝性脑病即 Reye 综合征。

【诊断】

典型水痘根据临床皮疹特点诊断多无困难，非典型患者须依赖于实验室检查确定。

【鉴别诊断】

(一) 带状疱疹

成人多见，疱疹常沿一定的神经走行呈带状分布，不对称，局部灼痛明显。

(二) 脓疱疹

为儿童常见的细菌感染性疾病。常发于鼻唇周围或四肢暴露部位，初为疱疹，继成脓疱，最后结痂，皮疹无分批出现特点，无全身症状。

(三) 丘疹样荨麻疹

系皮肤过敏性疾病，婴幼儿多见，四肢、躯干皮肤分批出现红色丘疹，顶端有小疱，周围无红晕，不结痂，不累及头部和口腔。

【预后】

预后一般良好，结痂脱落后大都无瘢痕。重症或并发脑炎者，预后差，甚至可导致死亡。

【治疗】

(一) 一般治疗和对症治疗

患者应隔离至全部疱疹变成干结痂为止。发热期卧床休息，给予易消化食物和注意补充水分。加强护理，保持皮肤清洁，避免搔抓疱疹处以免导致继发感染。皮肤瘙痒者可用炉甘石洗剂涂擦，疱疹破裂后可涂甲紫或抗生素软膏。

(二) 抗病毒治疗

早期应用阿昔洛韦(acyclovir)已证明有一定疗效，是治疗水痘 - 带状疱疹病毒感染的首选抗病毒药物。每天 600~800mg，分次口服，疗程 10 天。如皮疹出现 24 小时内进行治疗，则能控制皮疹发展，加速病情恢复。此外，阿糖腺苷和干扰素也可试用。

(三) 防治并发症

继发细菌感染时应及早选用抗菌药物，合并脑炎出现脑水肿者应采取脱水治疗。水痘不宜使用糖皮质激素。

【预防】

患者应予呼吸道隔离至全部疱疹结痂，其污染物、用具可用煮沸或日晒等方法进行消毒。对于免疫功能低下、正在使用免疫抑制剂治疗的患者或孕妇等，如有接触史，可肌注丙种球蛋白 0.4~0.6ml/kg，或肌内注射带状疱疹免疫球蛋白 0.1ml/kg，以减轻病情。

二、带状疱疹

带状疱疹是潜伏于人体感觉神经节的水痘 - 带状疱疹病毒经再激活后所引起的皮肤损害，免疫功能低下时易发带状疱疹。临床特征为沿身体单侧体表神经分布的相应皮肤出现呈带状的成簇水疱，常伴有局部神经疼痛。

【流行病学】

(一) 传染源

水痘和带状疱疹患者是本病传染源。

(二) 传播途径

病毒可通过呼吸道或直接接触传播，但一般认为带状疱疹主要不是通过外源性感染，而系潜伏性感染的病毒再激活所致。

(三) 易感人群

人群普遍易感，带状疱疹痊愈后仍可复发。

【发病机制与病理解剖】

初次感染水痘-带状疱疹病毒后，引起原发感染后多表现为水痘，部分患者病毒沿神经纤维进入感觉神经节，呈潜伏性感染。当免疫功能下降时，如恶性肿瘤、使用免疫抑制剂、病毒感染或艾滋病等时，潜伏的病毒被激活而复制，使受侵犯的神经节发生炎症，引起相应节段的皮肤出现疱疹，同时使受累神经分布区域产生疼痛。

主要病变部位在神经和皮肤，病理变化主要是受累神经节炎症。局部可见单个核细胞浸润，神经细胞变性，核内可发现包涵体，皮疹病变与水痘相同。

【临床表现】

起病初期，可出现低热和全身不适。随后出现沿着神经节段分布的局部皮肤灼痒、疼痛、感觉异常等。1~3天后沿着周围神经分布区域出现成簇的红色斑丘疹，很快发展为水疱，疱疹从米粒大至绿豆大不等，分批出现，沿神经支配的皮肤呈带状排列，故名“带状疱疹”，伴有显著的神经痛是该病突出特征。带状疱疹3天左右转为疱瘢痕，1周内干涸，10~12天结痂，2~3周脱痂，疼痛消失，不留瘢痕。免疫功能严重受损者，病程可延长。带状疱疹可发生于任何感觉神经分布区，但以脊神经胸段最常见，因此皮疹部位常见于胸部，约占50%，其次为腰部、面部等。带状疱疹皮疹多为一侧性，很少超过躯体中线，罕有多神经或双侧受累发生。

水痘-带状疱疹病毒可侵犯三叉神经眼支，发生眼带状疱疹，病后常发展成角膜炎与虹膜睫状体炎，若发生角膜溃疡可致失明。病毒侵犯脑神经，可出现面瘫、听力丧失、眩晕、咽喉麻痹等。50岁以上带状疱疹患者易发生疱疹后神经痛，可持续数月。

本病轻者可以不出现皮疹，仅有节段性神经疼痛。重型常见于免疫功能缺损者或恶性肿瘤患者。还可发生播散性带状疱疹，表现为除皮肤损害外，伴有高热和毒血症，甚至发生带状疱疹肺炎和脑膜脑炎，病死率高。

【实验室检查】

同水痘，当出现带状疱疹脑炎、脑膜炎、脊髓炎者，其脑脊液细胞数及蛋白有轻度增加，糖和氯化物正常。

【诊断】

典型患者根据单侧性、呈带状排列的疱疹和伴有神经痛，诊断多无困难。非典型病例有赖于实验检查。

【鉴别诊断】

笔记

该病有时须与单纯疱疹鉴别，后者常反复发生，分布无规律，疼痛不明显。

【治疗】

该病系自限性疾病，治疗原则为止痛、抗病毒和预防继发感染等。

(一) 抗病毒治疗

抗病毒治疗的适应证包括：患者年龄大于50岁；病变部位在头颈部；躯干或四肢严重的疱疹；有免疫缺陷患者；出现严重的特异性皮炎或严重的湿疹等。可选用阿昔洛韦，400~800mg口服，每4小时1次，疗程7~10天。阿糖腺苷每天15mg/kg，静脉滴注，疗程10天。

(二) 对症治疗

疱疹局部可用阿昔洛韦乳剂涂抹，可缩短病程。神经疼痛剧烈者，给镇痛药。保持皮损处清洁，防止继发细菌感染。

【预防】

主要是预防水痘，目前尚无有效办法直接预防带状疱疹。

（窦晓光）

参考文献

1. 杨绍基，任红．传染病学．第7版．北京：人民卫生出版社，2008.

2. Bardach A. Incidence and Use of Resources for Chickenpox and Herpes Zoster in Latin America and the Caribbean-A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31(12): 1263-1268.

3. Baljic R. Therapeutic approach to chickenpox in children and adults-our experience. Med Arh, 2012, 66(3 Suppl 1): 21-23.

4. Javed S. Herpes zoster vaccine awareness among people ≥50years of age and its implications on immunization. Dermatol Online J, 2012, 18(8): 2.

第七节　流行性腮腺炎

流行性腮腺炎(mumps)是由腮腺炎病毒(*Paramyxovirus parotitis*)所引起的急性呼吸道传染病。以腮腺非化脓性炎症、腮腺区肿痛为临床特征。主要发生在儿童和青少年。腮腺炎病毒除侵犯腮腺外，尚能侵犯神经系统及各种腺体组织，引起脑膜炎、脑膜脑炎、睾丸炎、卵巢炎和胰腺炎等。

【病原学】

腮腺炎病毒属于副黏病毒科副黏病毒属(*Paramyxovirus*)的单股RNA病毒。呈球形，大小悬殊，直径在100~200nm之间。该病毒抗原结构稳定，只有一个血清型。但依据小的疏水蛋白基因序列的差异至少分为A~J 10个基因型。此病毒有6种主要蛋白，即核蛋白(NP)，多聚酶蛋白(P)和L蛋白，均为可溶性抗原，即S抗原。2种包膜糖蛋白，即含血凝素和神经氨酸酶(HN)糖蛋白，以及血溶 - 细胞融合(F)糖蛋白(又称V抗原)，此外还有基质蛋白(M)在包装病毒中起作用。发病后1周即可出现S抗体，可用补体结合法检测，此抗体无保护作用，但可用于诊断。无论发病与否，人感染腮腺炎病毒后，V抗原能诱导机体产生保护性抗体，一般感染后2~3周才出现，1~2周后达高峰，但其于体内存在时间长，可用补体结合法、血凝抑制法和中和抗体法进

笔记

行检测，是检测感染后免疫应答的较好指标。人是腮腺炎病毒唯一的宿主。在体外实验中，腮腺炎病毒能在许多哺乳类动物细胞和鸡胚中培养生长。腮腺炎病毒抵抗力低，紫外线、甲醛和56℃温度均可灭活，但4℃时能存活数天。

【流行病学】

(一) 传染源

早期患者及隐性感染者均为传染源。患者腮腺肿大前7天至肿大后9天约2周时间内，可从唾液中分离出病毒，此时患者具高度传染性。有脑膜炎表现者能从脑脊液中分离出病毒，无腮腺肿大的其他器官感染者亦能从唾液和尿中排出病毒。

(二) 传播途径

主要通过飞沫传播。

(三) 易感人群

人群普遍易感，但由于1岁以内婴儿体内尚有经胎盘获得的抗腮腺炎病毒特异性抗体，同时成人中约80%曾患显性或隐性感染而在体内存在一定的抗体，故约90%病例为1~15岁的少年儿童，但近年来成人病例有增多的趋势。

(四) 流行情况

本病呈全球性分布，全年均可发病，但以冬、春季为主。患者主要是学龄儿童，无免疫力的成人亦可发病。感染后一般可获较持久的免疫力。

【发病机制与病理解剖】

腮腺炎病毒从呼吸道侵入人体后，在局部黏膜上皮细胞和局部淋巴结中复制，然后进入血流，播散至腮腺和中枢神经系统，引起腮腺炎和脑膜炎。病毒在进一步繁殖复制后，再次侵入血流，形成第二次病毒血症，并侵犯第一次病毒血症时未受累的器官，如颌下腺，舌下腺，睾丸，胰腺等，引起相应的临床表现。因此流行性腮腺炎实际上是一种系统性、多器官受累的疾病，临床表现形式多样。

腮腺炎的病理特征是腮腺非化脓性炎症。腺体呈肿胀发红，可见渗出物，出血性病灶和白细胞浸润。腮腺导管有卡他性炎症，其壁细胞肿胀，导管周围及腺体壁有淋巴细胞浸润。周围间质组织水肿等病变可导致腮腺导管的阻塞、扩张和淀粉酶潴留。淀粉酶排出受阻，则经淋巴管进入血液循环，使血和尿中淀粉酶增高。睾丸、胰腺等受累时亦可出现淋巴细胞浸润和睾丸炎、胰腺炎等病变。但本病毒易累及成熟睾丸，幼年患者则很少出现睾丸炎。

腮腺炎病毒所致脑膜脑炎的发病机制目前考虑是腮腺炎病毒的血溶 - 细胞融合糖蛋白所致。动物实验表明应用此蛋白的单克隆抗体能预防脑炎和脑细胞坏死的发生。病理变化包括细胞的变性、坏死和炎性细胞浸润。

【临床表现】

潜伏期14~25天，平均18天。部分病例有发热、头痛、无力、食欲缺乏等前驱症状，但大部分患者无前驱症状。发病1~2天后出现颧骨弓或耳部疼痛，然后唾液腺肿大，体温上升可达40℃。腮腺最常受累，通常一侧腮腺肿大后2~4天又累及对侧。双侧腮腺肿大者约占75%。腮腺肿大是以耳垂为中心，向前、后、下发展，使下颌骨边缘不清。由于覆盖于腮腺上的皮下软组织水肿使局部皮肤发亮，肿痛明显，有轻度触痛及感觉过敏；表面灼热，但多不发红；因唾液腺管的阻塞，当进食酸性食物促使唾液分泌时疼痛加剧。腮腺肿大2~3天达高峰，持续4~5天后逐渐消退。腮腺管口早期常有红肿。虽然腮腺肿胀最具特异性，但颌下腺或舌下腺可以同时受累，有时是单独受累。颌下腺肿大时颈前下颌处明显肿胀，可触及椭圆形腺体。舌下腺肿大时，可

笔记

见舌下及颈前下颌肿胀，并出现吞咽困难。

有症状的脑膜炎发生在15%的病例，患者出现头痛、嗜睡和脑膜刺激征。一般发生在腮腺炎发病后4~5天，有的患者脑膜炎先于腮腺炎。一般症状在1周内消失。脑脊液白细胞计数在25×10^6/L左右，主要是淋巴细胞增高。少数患者脑脊液中糖降低。预后一般良好。脑膜脑炎或脑炎患者，常有高热、谵妄、抽搐、昏迷，重症者可致死亡。可遗留耳聋、视力障碍等后遗症。

睾丸炎常见于腮腺肿大开始消退时患者又出现发热，睾丸明显肿胀和疼痛，可并发附睾炎，鞘膜积液和阴囊水肿。睾丸炎多为单侧，约1/3的病例为双侧受累。急性症状持续3~5天，10天内逐渐好转。部分患者睾丸炎后发生不同程度的睾丸萎缩，这是腮腺炎病毒引起睾丸细胞坏死所致，但很少引起不育症。

卵巢炎发生于5%的成年妇女，可出现下腹疼痛。右侧卵巢炎患者可酷似阑尾炎。有时可触及肿大的卵巢。一般不影响生育能力。

胰腺炎常于腮腺肿大数天后发生，可有恶心、呕吐和中上腹疼痛和压痛。由于单纯腮腺炎即可引起血、尿淀粉酶增高，因此需作脂肪酶检查，若升高则有助于胰腺炎的诊断。腮腺炎合并胰腺炎的发病率低于10%。

其他如心肌炎、乳腺炎和甲状腺炎等亦可在腮腺炎发生前后发生。

【实验室检查】

（一）常规检查

白细胞计数和尿常规一般正常，有睾丸炎者白细胞可以增高。有肾损害时尿中可出现蛋白和管型。

（二）血清和尿液中淀粉酶测定

90%患者血清和尿淀粉酶增高。淀粉酶增高的程度往往与腮腺肿胀程度成正比。无腮腺肿大的脑膜炎患者，血和尿中淀粉酶也可升高。血脂肪酶增高，有助于胰腺炎的诊断。

（三）脑脊液检查

有腮腺炎而无脑膜炎症状和体征的患者，约半数脑脊液中白细胞计数轻度升高，且能从脑脊液中分离出腮腺炎病毒。

（四）血清学检查

1. 抗体检查　ELISA法检测血清中NP的IgM抗体可作出近期感染的诊断，有报告认为用于患者唾液检查阳性率亦很高。

2. 抗原检查　近年来有应用特异性抗体或单克隆抗体来检测腮腺炎病毒抗原，可作早期诊断。应用PCR技术检测腮腺炎病毒RNA，可明显提高可疑患者的诊断率。

（五）病毒分离

应用早期患者的唾液、尿或脑膜炎患者的脑脊液，接种于原代猴肾、Vero细胞或Hela细胞可分离出腮腺炎病毒，3~6天内组织培养细胞可出现病变形成多核巨细胞。

【并发症】

尽管主要病变在腮腺，但流行性腮腺炎实际上是一种全身性感染，可累及中枢神经系统或其他腺体、器官出现相应的症状和体征。某些并发症可因无腮腺的肿大而误诊，只能以血清学检测确诊。常见并发症包括神经系统并发症、生殖系统并发症以及胰腺炎、肾炎等。

【诊断】

主要根据有发热和以耳垂为中心的腮腺肿大，结合流行情况和发病前2~3周有接触史，

笔记

诊断一般不困难。没有腮腺肿大的脑膜脑炎、脑膜炎和睾丸炎等，确诊需依靠血清学检查和病毒分离。

【鉴别诊断】

1. 化脓性腮腺炎 主要是一侧性腮腺肿大，不伴睾丸炎或卵巢炎。挤压腮腺时有脓液自腮腺管口流出。外周血中白细胞总数和中性粒细胞计数明显增高。

2. 其他病毒性腮腺炎 甲型流感病毒、副流感病毒、肠道病毒中的柯萨奇A组病毒及淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒等均可以引起腮腺炎，需根据血清学检查和病毒分离进行鉴别。

3. 其他原因的腮腺肿大 许多慢性病如糖尿病、慢性肝病、结节病、营养不良和腮腺导管阻塞等均可引起腮腺肿大，一般不伴急性感染症状，局部也无明显疼痛和压痛。

【预后】

腮腺炎大多预后良好，病死率为0.5%~2.3%。主要死于重症腮腺炎病毒性脑炎。

【治疗】

（一）一般治疗

卧床休息，给予流质饮食，避免进食酸性饮料。注意口腔卫生，餐后用生理盐水漱口。

（二）对症治疗

头痛和腮腺胀痛可应用镇痛药。睾丸胀痛可用棉花垫和丁字带托起。发热温度较高、患者食欲差时，应补充水、电解质和能量，以减轻症状。

（三）抗病毒治疗

发病早期可试用利巴韦林1g/d，儿童15mg/kg静脉滴注，疗程5~7天，但效果有待确定。亦有报告应用干扰素治疗成人腮腺炎合并睾丸炎患者，能使腮腺炎和睾丸炎症状较快消失。

（四）肾上腺皮质激素的应用

对重症或并发脑膜脑炎、心肌炎患者，可应用地塞米松每天5~10mg，静脉滴注，5~7天。

（五）颅内高压处理

若出现剧烈头痛、呕吐疑为颅内高压的患者，可应用20%甘露醇1~2g/kg静脉推注，隔4~6小时一次，直到症状好转。

（六）预防睾丸炎

男性成人患者，为预防睾丸炎的发生，早期可应用己烯雌酚每次1mg，3次/天口服。

【预防】

患者应按呼吸道传染病隔离。由于症状开始前数天患者已开始排出病毒，因此预防的重点是应用疫苗对易感者进行主动免疫。

目前国内外应用腮腺炎减毒活疫苗，进行皮下接种，亦可采用喷鼻或气雾方法。90%以上可产生抗体。潜伏期患者接种可以减轻发病症状。由于可能有致畸作用，故孕妇禁用。严重系统性免疫损害者为相对禁忌，但应用腮腺炎疫苗免疫无症状的人免疫缺陷病毒（HIV）感染的儿童，是被认可的。国际上推荐应用麻疹腮腺炎风疹（MMR）疫苗，但有报告应用L-Z腮腺炎病毒株作疫苗接种后35天内无菌性脑膜炎发生率2.5/万。

（任 红）

笔记

参考文献

1. 贵方荣．2008-2010 年中国流行性腮腺炎流行病学特征分析．疾病监测，2011，9：691-693.

2. Briggs CM. Mumps virus inhibits migration of primary human macrophages toward a chemokine gradient through a TNF-alpha dependent mechanism. Virology，2012，433(1)：245-252.

3. Royuela E. Mumps virus diagnosis and genotyping using a novel single RT-PCR. J Clin Virol，2011，52(4)：359-362.

第八节　肾综合征出血热

肾综合征出血热（hemorrhagic fever with renal syndrome，HFRS），又称流行性出血热（epidemic hemorrhagic fever）是由汉坦病毒属（*Hanta-viruses*）的各型病毒引起的，以鼠类为主要传染源的一种自然疫源性疾病。本病的主要病理变化是全身小血管和毛细血管广泛性损害，临床上以发热、低血压休克、充血出血和肾损害为主要表现。典型病例病程呈五期经过。广泛流行于亚欧等国，我国为高发区。

【病原学】

汉坦病毒属布尼亚病毒科（*Bunyaviridae*），为负性单链 RNA 病毒，形态呈圆形或卵圆形，有双层包膜，外膜上有纤突。直径 78~210nm、平均 120nm。其基因 RNA 可分为大、中、小三个片段，即 L、M 和 S，其中 S 基因编码核衣壳蛋白，M 基因编码膜蛋白，可分为 G1 和 G2，L 基因编码聚合酶。核衣壳蛋白是病毒主要结构蛋白之一，它包裹着病毒的各基因片段，G1 和 G2 糖蛋白构成病毒的包膜。

汉坦病毒的核衣壳蛋白有较强的免疫原性和稳定的抗原决定簇，宿主感染后核衣壳蛋白抗体出现最早，在病程第 2~3 天即能检出，有助于早期诊断。一般认为核衣壳蛋白中含补体结合抗原，而不含中和抗原。膜蛋白中含中和抗原和血凝抗原，前者能诱导宿主产生具有保护作用的中和抗体（膜蛋白具有血凝活性，可产生），后者可引起低 pH 依赖性细胞融合，对病毒颗粒吸附于受感染宿主的细胞表面及随后病毒脱衣壳进入胞质可能起重要作用。

由于抗原结构的不同，汉坦病毒至少有 20 个以上血清型。不同鼠类携带不同血清型，临床表现轻重程度也不一致。其中Ⅰ型汉坦病毒（*Hantaan virus*，HTNV）、Ⅱ型汉城病毒（*Seoul virus*，SEOV）、Ⅲ型普马拉病毒（*Puumala virus*，PUUV）和Ⅳ型希望山病毒（*Prospect hill virus*，PHV）是经世界卫生组织（WHO）认定的。其余包括多布拉伐病毒 - 贝尔格莱德病毒（*Dobrava-belgrade virus*，DOBV）、泰国病毒（*Thai virus*，TV）、索托帕拉雅病毒（*Thottapalayam virus*，TPMV）、辛诺柏病毒（*Sin nombre virus*，SNV）、纽约病毒（*New York virus*，NYV），长沼病毒（*Bayou virus*，BAYV）、黑渠港病毒（*Black creek canal virus*，BCCNK）、安第斯病毒（*Andes virus*，ANV）和图拉病毒（*Tula virus*，TULV）等。其中Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型和多布拉伐病毒 - 贝尔格莱德病毒能引起人类肾综合征出血热。在我国流行的主要是Ⅰ型和Ⅱ型病毒。近年来在我国还发现了Ⅲ型普马拉病毒。而辛诺柏病毒等主要引起以呼吸窘迫和呼吸衰竭为主要表现的汉坦病毒肺综合征（hantavirus pulmonary syndrome，HPS）。由于病毒型别不同，引起人类疾病的临床症状轻重有所不同，其中Ⅰ型较重、Ⅱ型次之，Ⅲ型多为轻型，多布拉伐 - 贝尔格莱德病毒类似Ⅰ型。

笔记

汉坦病毒对乙醚、氯仿、去氧胆酸盐敏感，不耐热和不耐酸，高于 37℃及 pH 5.0 以下易被灭

活，56℃ 30 分钟或 100℃ 1 分钟可被灭活。对紫外线、酒精和碘酒等消毒剂敏感。

【流行病学】

（一）传染源

据国内外不完全统计，有 170 多种脊椎动物能自然感染汉坦病毒，我国发现 53 种动物携带本病毒，主要宿主动物是啮齿类，其他动物包括猫、猪、犬和兔等。在我国以黑线姬鼠（apodemus agrarius）、褐家鼠（mus norvegicus）为主要宿主动物和传染源。林区则以大林姬鼠（apodemus sylvaticus）为主。由于肾综合征出血热患者早期的血液和尿液中携带病毒，虽然有接触后发病的个别病例报告，但人不是主要传染源。

（二）传播途径

1. **呼吸道传播** 鼠类携带病毒的排泄物，如尿、粪、唾液等污染尘埃后形成气溶胶（aerosol）能通过呼吸道而感染人体。

2. **消化道传播** 进食被鼠类携带病毒的排泄物所污染的食物可经口腔或胃肠道黏膜感染。

3. **接触传播** 被鼠咬伤或破损伤口接触带病毒的鼠类排泄物或血液后亦可导致感染。

4. **垂直传播** 孕妇感染本病后病毒可以经胎盘感染胎儿，曾从感染肾综合征出血热孕妇的流产儿脏器中分离到汉坦病毒。

5. **虫媒传播** 尽管我国从恙螨和柏次禽刺螨中分离到汉坦病毒，但其传播作用尚有待进一步证实。

（三）易感性

人普遍易感，在流行区隐性感染率可达 3.5%~4.3%。

（四）流行特征

1. **地区性** 主要分布在亚洲，其次为欧洲和非洲，美洲病例较少。我国疫情最重，除青海和新疆外，均有病例报告。目前我国的流行趋势是老疫区病例逐渐减少，新疫区则不断增加。

2. **季节性和周期性** 虽本病四季均能发病，但有较明显的高峰季节，其中姬鼠传播者以 11~1 月份为高峰，5~7 月为小高峰。家鼠传播者以 3~5 月为高峰。林区姬鼠传播者以夏季为流行高峰。本病非高峰季节发病较过去明显增多，并呈现出老疫区轻患者较多，新疫区重患者较多的特点。

本病发病率有一定周期性波动，以姬鼠为主要传染源的疫区，一般相隔数年有一次较大流行，以家鼠、黄鼠为传染源的疫区周期性尚不明确。实验用老鼠也有感染实验人员的疫情发生，不受季节的影响。

3. **人群分布** 以男性青壮年农民和工人发病较高，其他人群亦可发病。不同人群发病的多少与接触传染源的机会多少有关。

【发病机制与病理解剖】

（一）发病机制

肾综合征出血热的发病机制至今仍未完全阐明，汉坦病毒进入人体后随血液到达全身，通过位于血小板、内皮细胞和巨噬细胞表面的 β_3 整合素介导进入血管内皮细胞内以及骨髓、肝、脾、肺、肾和淋巴结等组织，进一步增殖后再释放入血引起病毒血症。一方面病毒能直接破坏感染细胞功能和结构，另一方面病毒感染诱发人体的免疫应答和各种细胞因子的释放，导致机体组织损伤。由于汉坦病毒对人体呈泛嗜性感染，因而能引起多器官损害。

1. **病毒直接作用** 临床上患者均有病毒血症期，且有相应的中毒症状，不同血清型的病毒所引起的临床症状轻重不同；在肾综合征出血热患者几乎所有脏器组织中均能检出汉坦病毒抗原，尤其是肾综合征出血热基本病变部位血管内皮细胞中，而且有抗原分布的细胞往往发生病

变；体外培养的正常人骨髓细胞和血管内皮细胞，在排除细胞免疫和体液免疫作用的情况下，感染汉坦病毒后，出现细胞膜和细胞器的损害。

2. 免疫损伤作用

（1）免疫复合物引起的损伤（Ⅲ型变态反应）：本病患者早期血清补体下降，血循环中存在特异性免疫复合物。近年来发现用免疫组化方法证明患者皮肤小血管壁、肾小球基底膜、肾小管和肾间质血管均有特异性免疫复合物沉积，同时有补体裂解片段，故认为免疫复合物是本病血管和肾脏损害的主要原因。

（2）其他免疫反应

1）变态反应：汉坦病毒侵入人体后可引起机体一系列免疫应答。①本病早期特异性 IgE 抗体升高，其上升水平与肥大细胞脱颗粒阳性率呈正相关，提示存在Ⅰ型变态反应；②患者血小板存在免疫复合物，电镜观察肾组织除颗粒状 IgG 沉着外，肾小管基底膜存在线状 IgG 沉积，提示临床上血小板的减少和肾小管的损害与Ⅱ型变态反应有关；③电镜观察发现淋巴细胞攻击肾小管上皮细胞，认为病毒可以通过细胞毒 T 细胞的介导损伤机体细胞，提示存在Ⅳ型变态反应。至于以上存在的Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型变态反应在本病发病机制中的地位尚有待进一步研究。

2）细胞免疫反应：多数报告肾综合征出血热患者急性期外周血 $CD8^+$ 细胞明显升高，CD4/CD8 比值下降或倒置，抑制性 T 细胞（T_s）功能低下，细胞毒 T 淋巴细胞（CTL）明显升高，且重型患者比轻、中型显著增加，CTL 的功能为分泌细胞毒素诱导细胞凋亡以及直接杀死表面具有抗原的靶细胞导致靶细胞的损伤，说明 CTL 在灭活病毒的同时，也大量损伤了感染汉坦病毒的靶细胞。Araki 等曾报道，在啮齿类宿主，持续病毒感染与缺乏病毒特异性 $CD8^+$ T 细胞有密切关系。在患者的肾脏尸检标本中发现有大量 $CD8^+$ CTL 的积聚。

3）各种细胞因子和介质的作用：汉坦病毒能诱发机体的巨噬细胞和淋巴细胞等释放各种细胞因子和介质，引起临床症状和组织损害。如白细胞介素 1（IL-1）和肿瘤坏死因子（TNF）能引起发热，一定量的 TNF 和 γ 干扰素是血管渗透性升高的重要因素，能引起休克和器官功能衰竭。此外，血浆内皮素、血栓素 $β_2$、血管紧张素Ⅱ等的升高能显著减少肾血流量和肾小球滤过率，促进肾功能衰竭的发生。

（二）病理生理

1. 休克　本病病程的 3~7 天常出现的低血压休克称为原发性休克，少尿期以后发生的休克称为继发性休克。原发性休克发生的原因主要是由于病毒及免疫反应广泛损伤全身小血管与毛细血管，加上血管活性物质的作用，导致血管扩张、血管通透性增加，血浆外渗使血容量下降。此外，由于血浆外渗使血液浓缩，血液黏稠度升高，促进 DIC 的发生，导致血液循环淤滞，血流受阻，因而使有效循环血量进一步降低。继发性休克的原因主要是大出血，继发感染和多尿期水与电解质补充不足，导致有效循环血量不足。

2. 出血　血管壁的损伤、血小板减少和功能异常，肝素类物质增加和 DIC 导致的凝血机制异常原因。

3. 急性肾衰　其原因包括肾血流障碍；肾小球和肾小管基底膜的免疫损伤；肾间质水肿和出血；肾小球微血栓形成和缺血性坏死；肾素、血管紧张素Ⅱ的激活；肾小管管腔被蛋白、管型等阻塞。

（三）病理解剖

本病病理变化以小血管和肾脏病变最明显，其次为心、肝、脑等脏器。基本病变是小血管（包括小动脉、小静脉和毛细血管）内皮细胞肿胀，变性和坏死。管壁呈不规则收缩和扩张，最后呈纤维素样坏死和崩解，管腔内可有微血栓形成。肾脏肉眼可见肾脂肪囊水肿、出血，肾皮质苍白，肾髓质极度充血并有出血和水肿。镜检肾小球充血，基底膜增厚，肾近曲小管变性和肾小管受压而变窄或闭塞，肾间质炎性反应较轻，主要为淋巴细胞和单核细胞浸润。心脏病变：右心房有

笔记

特征性的内膜下大片状出血,心肌纤维有不同程度的变性,坏死,部分可断裂。脑垂体前叶显著充血、出血和凝固性坏死、后叶无明显变化。肾上腺皮质和髓质充血、出血,可见皮质坏死以及微血栓。腹膜后胶胨样水肿是本病的特征,乃毛细血管静脉端压力升高和血管通透性增加,大量血浆渗漏所致,纵隔亦可出现。肝肿大,可出现肝细胞变性、灶性坏死和融合坏死灶。脾肿大,脾髓质充血、细胞增生、脾小体受压萎缩。脑实质水肿和出血,神经细胞变性,胶质细胞增生。

【临床表现】

潜伏期 4~46 天,一般为 7~14 天,以 2 周多见。典型病例病程中有发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期的五期经过,但非典型病例明显增加。如轻型病例可出现越期现象,而重症患者则可出现发热期、休克期和少尿期之间的互相重叠。

(一) 发热期

主要表现为发热、全身中毒症状、毛细血管损伤和肾损害。患者多起病急,畏寒,发热常在 39~40℃之间,热型以弛张型为多,少数呈稽留型或不规则型。热程多数为 3~7 天,少数达 10 天以上。一般体温越高,热程越长,则病情越重。少数患者起病时以低热、胃肠不适和呼吸道前驱症状开始。轻型患者热退后症状缓解,重症患者热退后反而加重。

全身中毒症状表现为全身酸痛、头痛、腰痛和眼眶痛。头痛、腰痛、眼眶痛一般称为“三痛”。头痛为脑血管扩张充血所致,腰痛与肾周围组织充血、水肿以及腹膜后水肿有关,眼眶痛是眼球周围组织水肿所致,重者可伴有眼压升高和视力模糊。多数患者可以出现胃肠中毒症状,如食欲减退、恶心、呕吐或腹痛、腹泻,腹痛剧烈者,腹部有压痛、反跳痛,易误诊为急腹症而手术。此类患者多为肠系膜局部极度充血和水肿所致。腹泻可带黏液和血,易误诊为肠炎或痢疾。部分患者可出现嗜睡、烦躁、谵妄或抽搐等神经精神症状,此类患者多数发展为重型。

毛细血管损害征主要表现为充血、出血和渗出水肿征。皮肤充血潮红主要见于颜面、颈、胸部等部位,重者呈酒醉貌。黏膜充血见于眼结膜、软腭和咽部。皮肤出血多见于腋下及胸背部,常呈搔抓样、条索点状瘀点。黏膜出血常见于软腭,呈针尖样出血点,眼结膜呈片状出血。少数患者有鼻出血、咯血、黑便或血尿。如在病程 4~6 天,腰、臀部或注射部位出现大片瘀斑和腔道大出血可能为 DIC 所致,是重症表现。渗出水肿征主要表现在球结膜水肿,轻者眼球转动时球结膜有涟漪波,重者球结膜呈水泡样,甚至突出眼裂。部分患者出现眼睑和脸部水肿,亦可出现腹水,一般渗出水肿越重,病情越重。

肾损害主要表现在蛋白尿和镜检可发现管型等。

(二) 低血压休克期

一般发生于第 4~6 病日,迟者 8~9 病日出现。多数患者在发热末期或热退同时出现血压下降,少数在热退后发生。轻型患者可不发生低血压或休克。本期持续时间,短者数小时,长者可达 6 天以上,一般为 1~3 天。其持续时间的长短与病情轻重、治疗措施是否及时和正确有关。一般血压开始下降时四肢尚温暖。当血容量继续下降则出现脸色苍白、四肢厥冷、脉搏细弱或不能触及,尿量减少等。当大脑供血不足时,可出现烦躁、谵妄、神志恍惚。少数顽固性休克患者,由于长期组织血流灌注不良,而出现发绀,并促使 DIC,脑水肿,急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和急性肾功能衰竭的发生。

(三) 少尿期

常继低血压休克期而出现,亦可与低血压休克期重叠或由发热期直接进入本期。与低血压休克期重叠的少尿应和肾前性少尿相鉴别。一般认为 24 小时尿量少于 400ml 为少尿,少于 50ml 为无尿,少数患者无明显少尿而存在氮质血症,称为无少尿型肾功能不全,这是肾小球受损而肾小管受损不严重所致。

笔记

少尿期一般发生于第 5~8 病日,持续时间短者 1 天,长者 10 余天,一般为 2~5 天。少尿期

的主要表现为尿毒症、酸中毒和水、电解质紊乱，严重患者可出现高血容量综合征和肺水肿。临床表现为厌食、恶心、呕吐、腹胀和腹泻等，常有顽固性呃逆，可出现头晕、头痛、烦躁、嗜睡、谵妄，甚至昏迷和抽搐等症状。一些患者出血现象加重，表现为皮肤瘀斑增加、鼻出血、便血、呕吐、咯血、血尿或阴道出血，少数患者可出现颅内出血或其他内脏出血。酸中毒表现为呼吸增快或库氏（Kussmaul）深大呼吸。水钠潴留，使组织水肿加重，可出现腹水和高血容量综合征，后者表现为体表静脉充盈，收缩压增高，脉压增大而使脉搏洪大，脸部胀满和心率增快。电解质紊乱主要表现为高血钾、低血钠和低血钙，少数亦可发生低血钾和高血镁，高血钾和低血钾均能引起心律失常，低血钠表现为头昏、倦怠。严重者可有视力模糊和脑水肿。低血钙可引起手足搐搦。本期病情轻重与少尿持续时间和氮质血症的高低相平行，若 BUN 每天上升 21mmol/L 以上为高分解型肾功能衰竭，预后较差。

（四）多尿期

此期为新生的肾小管重吸收功能尚未完善，加上尿素氮等潴留物质引起高渗性利尿作用，使尿量明显增加。多数患者少尿期后进入此期，少数患者可由发热期或低血压期转入此期。多尿期一般出现在病程第 9~14 天，持续时间短者 1 天，长者可达数月之久。根据尿量和氮质血症情况可分以下三期：

1. **移行期**　每天尿量由 400ml 增至 2000ml，此期虽尿量增加，但血尿素氮（BUN）和肌酐等反而升高，症状加重，不少患者因并发症而死于此期，宜特别注意观察病情；

2. **多尿早期**　每天尿量超过 2000ml，氮质血症未见改善，症状仍重。

3. **多尿后期**　尿量每天超过 3000ml，并逐日增加，氮质血症逐步下降，精神食欲逐日好转，此期每天尿量可达 4000~8000ml，少数可达 15 000ml 以上。此期若水和电解质补充不足或继发感染，可发生继发性休克，亦可发生低血钠、低血钾等症状。

（五）恢复期

经多尿期后，尿量恢复为 2000ml 以下，精神、食欲基本恢复，一般尚需 1~3 个月体力才能完全恢复。少数患者可遗留高血压、肾功能障碍、心肌劳损和垂体功能减退等症状。

临床分型：根据发热高低、中毒症状轻重和出血、休克、肾功能损害严重程度的不同，临床上可分为以下五型：

1. **轻型**　体温 39℃以下，中毒症状轻，除出血点外无其他出血现象，肾损害轻，无休克和少尿。

2. **中型**　体温 39~40℃，中毒症状较重，有明显球结膜水肿，病程中收缩压低于 90mmHg 或脉压小于 30mmHg，有明显出血和少尿期，尿蛋白（+++）。

3. **重型**　体温 >40℃，中毒症状及渗出体征严重，可出现中毒性精神症状，并出现休克，有皮肤瘀斑和腔道出血，休克和肾损害严重，少尿持续 5 天以内或无尿 2 天以内。

4. **危重型**　在重型基础上并出现以下情况之一者：难治性休克；有重要脏器出血；少尿超出 5 天或无尿 2 天以上，BUN 超出 42.84mmol/L（120mg/dl）；出现心衰、肺水肿；出现脑水肿、脑出血或脑疝等中枢神经合并症；严重继发感染。

5. **非典型**　发热 38℃以下，皮肤黏膜可有散在出血点，尿蛋白（±），血、尿特异性抗原或抗体阳性者。

【实验室检查】

1. **血常规**　病程 1~2 天白细胞计数多属正常，第三病日后逐渐升高，可达（15~30）×10^9/L，少数重型患者可达（50~100）×10^9/L，早期中性粒细胞增多，核左移，有中毒颗粒，重症患者可见幼稚细胞呈类白血病反应。第 4~5 病日后，淋巴细胞增多，并出现较多的异型淋巴细胞。由于血浆外渗，血液浓缩，所以从发热后期开始至低血压休克期，血红蛋白和红细胞数均升高，血小

笔记

板从第 2 病日起开始减少，并可见异型血小板。

2. 尿常规　病程第 2 天可出现尿蛋白，第 4~6 病日尿蛋白常达 +++~++++，突然出现大量尿蛋白对诊断很有帮助。部分病例尿中出现膜状物，这是大量尿蛋白与红细胞和脱落上皮细胞相混合的凝聚物。镜检可见红细胞、白细胞和管型，此外尿沉渣中可发现巨大的融合细胞，这是汉坦病毒的包膜糖蛋白在酸性条件下引起泌尿系脱落细胞的融合，这些融合细胞中能检出汉坦病毒抗原。

3. 血液生化检查　BUN 及肌酐在低血压休克期、少数患者在发热后期开始升高，移行期末达高峰，多尿后期开始下降。发热期血气分析以呼吸性碱中毒多见，休克期和少尿期以代谢性酸中毒为主。血钠、氯、钙在本病各期中多数降低，而磷、镁等则增高。血钾在少尿期升高，但亦有少数患者少尿期仍出现低血钾。肝功能检查可见转氨酶升高、胆红素升高。

4. 凝血功能检查　发热期开始血小板减少，其黏附、凝聚和释放功能降低，若出现 DIC，血小板常减少至 $50 \times 10^9/L$ 以下，DIC 的高凝期出现凝血时间缩短，消耗性低凝血期则纤维蛋白原降低，凝血酶原时间延长和凝血酶时间延长，进入纤溶亢进期则出现纤维蛋白降解物（FDP）升高。

5. 免疫学检查

(1) 特异性抗体检测：在第 2 病日即能检出特异性 IgM 抗体，1∶20 为阳性。IgG 抗体 1∶40 为阳性，1 周后滴度上升 4 倍或以上有诊断价值。

(2) 特异性抗原检测：常用免疫荧光法或 ELISA 法，胶体金法则更为敏感。早期患者的血清及周围血中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞和尿沉渣细胞均可检出汉坦病毒抗原。

6. 分子生物学方法　应用巢式 RT-PCR 方法可以检出汉坦病毒的 RNA，敏感性较高，具有诊断价值。

7. 病毒分离　将发热期患者的血清、血细胞和尿液等接种 Vero-E6 细胞或 A549 细胞中可分离汉坦病毒。

8. 其他检查　心电图可出现窦性心动过缓、传导阻滞等心律失常和心肌受损表现，此外高血钾时出现 T 波高尖，低血钾时出现 U 波等。部分患者眼压增高，若明显增高者常为重症。脑水肿患者可见视乳头水肿。胸部 X 线约 30% 患者有肺水肿表现，约 20% 患者出现胸腔积液和胸膜反应。

【并发症】

（一）腔道出血

腔道出血以呕血、便血最为常见，咯血、腹腔出血、鼻出血和阴道出血等均较常见。

（二）中枢神经系统并发症

中枢神经系统并发症包括由汉坦病毒侵犯中枢神经而引起脑炎和脑膜炎，因休克、凝血机制异常、电解质紊乱和高血容量综合征等引起的脑水肿，高血压脑病和颅内出血等，CT 颅脑检查有助于以上诊断。

（三）肺水肿

1. 急性呼吸窘迫综合征（ARDS）　由于肺毛细血管损伤，通透性增高使肺间质大量渗液，此外肺内微小血管的血栓形成和肺泡表面活性物质生成减少均能促成 ARDS，可表现为呼吸急促，出现发绀，肺部可闻及支气管呼吸音和干湿啰音，X 线表现为双侧斑点状或片状阴影，呈毛玻璃样。血气分析动脉氧分压降低至 60mmHg 以下，常见于休克期和少尿期。新近美国报道发生在新墨西哥州等地的汉坦病毒感染，以 ARDS 为主要表现，常于发病 2~6 天内因呼吸窘迫导致急性呼吸衰竭而死亡，病死率高达 67%。

笔记

2. 心源性肺水肿　可以由肺毛细血管受损，肺泡内大量渗液所致，亦可由高血容量或心肌

受损所引起。

(四) 其他

包括继发性感染、自发性肾破裂、心肌损害和肝损害等。

【诊断】

诊断依据主要依靠临床特征性症状和体征,结合实验室检查,参考流行病学资料进行诊断。

(一) 流行病学资料

流行病学资料包括发病季节,病前两个月内进入疫区并有与鼠类或其他宿主动物接触史。

(二) 临床特征

临床特征包括早期三种主要表现和病程的五期经过,前者为发热中毒症状,充血、出血、外渗征和肾损害。患者热退后症状反而加重。典型病例有发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期。不典型者可越期或前三期之间重叠。

(三) 实验室检查

实验室检查包括血液浓缩、血红蛋白和红细胞增高、白细胞计数增高、血小板减少。尿蛋白大量出现和尿中带膜状物有助于诊断。血清、血细胞和尿中检出肾综合征出血热病毒抗原和血清中检出特异性 IgM 抗体可以明确诊断。特异性 IgG 抗体需双份血清效价升高 4 倍以上者才有诊断意义。反转录 - 聚合酶链反应(RT-PCR)检测汉坦病毒的 RNA 有助于早期和非典型患者的诊断。

【鉴别诊断】

发热期应与上呼吸道感染、败血症、急性胃肠炎和菌痢等鉴别。休克期应与其他感染性休克鉴别。少尿期应与急性肾炎及其他原因引起的急性肾功衰竭相鉴别。出血明显者需与消化性溃疡出血、血小板减少性紫癜和其他原因所致 DIC 鉴别。以 ARDS 为主要表现者应注意与其他原因引起者鉴别。腹痛为主要表现者应与外科急腹症相鉴别。

【预后】

本病病死率与临床类型、治疗迟早及措施是否正确相关。近年来通过早期诊断和治疗措施的改进,目前病死率由 10% 下降为 3%~5% 以下。

【治疗】

本病治疗以综合疗法为主,早期应用抗病毒治疗,中晚期则针对病理生理进行对症治疗。"三早一就"仍然是本病治疗原则,即早发现、早期休息、早期治疗和就近治疗。治疗中要注意防治休克、肾功能衰竭和出血。

(一) 发热期

治疗原则:抗病毒、减轻外渗、改善中毒症状和预防 DIC。

1. 抗病毒 发热期患者,成人可应用利巴韦林 1g/d 加入 10% 葡萄糖液 500ml 中静滴,持续 3~5 天,能抑制病毒,减轻病情和缩短病程。

2. 减轻外渗 应早期卧床休息,为降低血管通透性可给予路丁、维生素 C 等,每天输注平衡盐溶液或葡萄糖盐水 1000ml 左右。高热、大汗或呕吐、腹泻者可适当增加。

3. 改善中毒症状 高热以物理降温为主,忌用强烈发汗退热药,以防大汗而进一步丧失血容量,中毒症状重者可给予地塞米松 5~10mg 静滴,呕吐频繁者给予甲氧氯普胺(灭吐灵)10mg 肌内注射。

4. 预防 DIC 适当给予低分子右旋糖酐或丹参注射液静脉滴注,以降低血液黏滞性。高热、

笔记

中毒症状和渗出征严重者，应定期检查凝血时间，处于高凝状态时可给予小剂量肝素抗凝，一般用量 0.5~1ml/kg 体重，6~12 小时 1 次缓慢静脉注射。

(二) 低血压休克期

治疗原则：积极补充血容量、注意纠正酸中毒和改善微循环。

1. 补充血容量 宜早期、快速和适量，争取 4 小时内血压稳定。液体应晶胶结合，以平衡盐为主，切忌单纯输入葡萄糖液。平衡盐液所含电解质、酸碱度和渗透压与人体细胞外液相似。临床上对休克较重患者，常用双渗平衡盐液（即每升各种电解质含量加一倍）能达到快速补充血容量的目的。这是由于输入高渗液体后能使外渗于组织的体液回流血管内达到快速扩容作用。胶体溶液常用低分子右旋糖酐、甘露醇、血浆和白蛋白。10% 低分子右旋糖酐每天输入量不宜超过 1000ml，否则易引起出血。由于本期存在血液浓缩，因而不宜应用全血。补充血容量期间应密切观察血压变化，血压正常后输液仍需维持 24 小时以上。

2. 纠正酸中毒 主要用 5% 碳酸氢钠溶液，可根据二氧化碳结合力结果分次补充或每次 60~100ml，根据病情每天给予 1~4 次，5% 碳酸氢钠溶液渗透压为血浆的 4 倍，既能纠酸亦有扩容作用。

3. 血管活性药和肾上腺糖皮质激素的应用 经补液、纠酸后，血红蛋白已恢复正常，但血压仍不稳定者可应用血管活性药物如多巴胺 100~200mg/L 静脉滴注。山莨菪碱（654-2）具有扩张微血管、解除血管痉挛，可酌情应用。也可同时用地塞米松 10~20mg 静脉滴注。

(三) 少尿期

治疗原则为“稳、促、导、透”，即稳定机体内环境、促进利尿、导泻和透析治疗。

1. 稳定内环境 由于部分患者少尿期与休克期重叠，因此少尿早期需与休克所致肾前性少尿相鉴别，若尿比重 >1.20，尿钠 <40mmol/L，尿尿素氮与血尿素氮之比 >10∶1，应考虑肾前性少尿。可输注电解质溶液 500~1000ml，并观察尿量是否增加，亦可用 20% 甘露醇 100~125ml 静脉注射，观察 3 小时，若尿量不超过 100ml，则为肾实质损害所致少尿，此时宜严格控制输入量。每天补液量为前一天尿量和呕吐量再加 500~700ml。纠正酸中毒应根据 CO_2CP 检测结果，用 5% 碳酸氢钠溶液纠正。减少蛋白分解，控制氮质血症，可给予高碳水化合物、高维生素和低蛋白饮食，不能进食者每天输入葡萄糖 200~300g。必要时可加入适量胰岛素。

2. 促进利尿 本病少尿原因之一是肾间质水肿压迫肾小管，因此少尿初期可应用 20% 甘露醇 125ml 静脉注射，以减轻肾间质水肿，用后若利尿效果明显者可重复应用 1 次，若效果不明显，应停止应用。常用利尿药物为呋塞米（速尿），可从小量开始，逐步加大剂量至每次 100~300mg，静脉注射。效果不明显时尚可适当加大剂量，4~6 小时重复一次。亦可应用血管扩张剂如酚妥拉明 10mg 或山莨菪碱 10~20mg 静脉滴注，每天 2~3 次。

3. 透析疗法 可应用血液透析或腹膜透析。透析疗法的适应证：少尿持续 4 天以上或无尿 24 小时以上，或出现下列情况者：①明显氮质血症，血 BUN>28.56mmol/L，有严重尿毒症表现者；②高分解状态，每天 BUN 升高 >7.14mmol/L；③血钾 >6mmol/L，EKG 有高耸 T 波的高钾表现；④高血容量综合征。由于本病水肿主要由于血管损伤，血浆外渗所致，与慢性肾炎肾功能不全所致水肿机制不同。若在透析治疗中进行超滤，应注意超滤总量与超滤速度不宜过大过快，以免在透析过程中发生低血压。

4. 导泻和放血疗法 为预防高血容量综合征和高血钾，可以进行导泻。但必须是无消化道出血者。常用甘露醇 25g，亦可用 50% 硫酸镁 40ml 或大黄 10~30g 煎水，每天 2~3 次口服。放血疗法已罕见应用，只有在严重的高血容量综合征危及患者生命，如心衰、明显肺水肿时，且又缺乏其他措施的情况下应用，一般每次放血 300~400ml。

(四) 多尿期

笔记

治疗原则：移行期和多尿早期的治疗同少尿期，多尿后期主要是维持水和电解质平衡，防治

继发感染。

1. 维持水与电解质平衡 给予半流质和含钾食物，水分补充以口服为主，不能进食者可以静脉注射。

2. 防治继发感染 由于免疫功能下降，易发生呼吸道和泌尿系感染，若发生感染应及时诊断和治疗，忌用对肾脏有毒性作用的抗生素。

（五）恢复期

治疗原则为补充营养，逐步恢复工作，出院后应休息1~2个月，定期复查肾功能，血压和垂体功能，如有异常应及时治疗。

（六）并发症治疗

1. 消化道出血 应注意病因治疗，如为DIC消耗性低凝血期，宜补充凝血因子和血小板。如为DIC纤溶亢进期，可应用6-氨基己酸或对羧基苄氨静脉滴注。肝素类物质增高所致出血，则用鱼精蛋白或甲苯胺蓝静脉注射。

2. 中枢神经系统并发症 出现抽搐时应用地西泮（diazepam）或戊巴比妥钠静脉注射，脑水肿或颅内出血所致颅内高压应用甘露醇静脉注射。

3. ARDS 可应用大剂量肾上腺皮质激素地塞米松20~30mg每8小时1次静脉注射，此外应限制入水量和进行高频通气，或用呼吸机进行人工终末正压呼吸。

4. 心衰肺水肿 应控制输液或停止输液，并用强心药毛花苷C、镇静药地西泮及扩张血管和利尿药物，还可进行导泻或透析治疗。

5. 自发性肾破裂 进行手术缝合。

【预防】

（一）疫情监测

由于新疫区不断扩大，因此应做好鼠密度、鼠带病毒率、易感人群监测工作。

（二）防鼠灭鼠

应用药物、机械等方法灭鼠，一般认为灭鼠后Ⅱ型病毒的发病率能较好地控制和下降。

（三）作好食品卫生和个人卫生

防止鼠类排泄物污染食品，不用手接触鼠类及其排泄物，动物实验时要防止被实验鼠咬伤。

（四）疫苗注射

目前我国研制的沙鼠肾细胞灭活疫苗（Ⅰ型），金地鼠肾细胞灭活疫苗（Ⅱ型）和乳鼠脑纯化汉坦病毒灭活疫苗（Ⅰ型），这些单价疫苗已在流行区使用，88%~94%能产生中和抗体，但持续3~6个月后明显下降，1年后需加强注射。有发热、严重疾病和过敏者禁用。近年研制的由沙鼠肾原代细胞、金地鼠肾细胞和Vero-E6细胞制备的纯化精制双价（含Ⅰ型和Ⅱ型）也在应用中，不仅副反应轻，且仅需注射2针即可取得良好的保护效果。其他的新型疫苗如减毒活疫苗、重组痘苗疫苗（VACV）、基因工程疫苗和DNA疫苗等国内外正在研究中。

（龚国忠）

参考文献

1. 宋干．流行性出血热防治手册．第2版．北京：人民卫生出版社，1998.

2. Gavrilovskaya IN. Pathogenic hantaviruses selectively inhibit beta3 integrin directed endothelial cell migration. Arch Virol, 2002, 147(10): 1913-1931.

3. Song JW. In vivo characterization of the integrin beta3 as a receptor for Hantaan virus

笔记

cellular entry. Exp Mol Med, 2005, 37(2): 121-127.

4. 彭文伟. 传染病学. 第6版. 北京:人民卫生出版社, 2004.

5. 陈灏珠, 林果为. 实用内科学. 第13版. 北京:人民卫生出版社, 2009.

6. Jonsson CB. Global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(2): 412-441.

第九节 流行性乙型脑炎

流行性乙型脑炎(epidemic encephalitis B)简称乙脑,又称日本脑炎(Japanese encephalitis),是由乙型脑炎病毒(*Japanese encephalitis virus*, JEV)引起的以脑实质炎症为主要病变的中枢神经系统急性传染病。本病经蚊传播,常流行于夏、秋季,主要分布于亚洲。临床上以高热、意识障碍、抽搐、病理反射及脑膜刺激征为特征,病死率高,部分病例可留有严重后遗症。

【病原学】

乙脑病毒属虫媒病毒(*arborvirus*)乙组的黄病毒科(*Flaviviridae*),直径40~50nm,呈球形,有包膜,其基因为含10 976碱基对的单股正链RNA,RNA包被于单股多肽的核衣壳蛋白中组成病毒颗粒的核心。包膜中镶嵌有糖基化蛋白(E蛋白)和非糖基化蛋白(M蛋白)。其中E蛋白是病毒的主要抗原成分,由它形成的表面抗原决定簇,具有血凝活性和中和活性,同时还与多种重要的生物学活性密切相关。

乙脑病毒易被常用消毒剂所杀灭,不耐热,100℃ 2分钟或56℃ 30分钟即可灭活,对低温和干燥抵抗力较强,用冰冻干燥法在4℃冰箱中可保存数年。乙脑病毒为嗜神经病毒,在细胞质内繁殖,能在乳鼠脑组织内传代,亦能在鸡胚、猴肾细胞和Hela细胞中生长繁殖。在蚊体内繁殖的适宜温度为25~30℃。

乙脑病毒的抗原性稳定,较少变异。人与动物感染乙脑病毒后,可产生补体结合抗体、中和抗体及血凝抑制抗体,对这些特异性抗体的检测有助于临床诊断和流行病学调查。

【流行病学】

(一) 传染源

乙脑是人畜共患的自然疫源性疾病,人与许多动物(如猪、牛、马、羊、鸡、鸭、鹅等)都可成为本病的传染源。人被乙脑病毒感染后,可出现短暂的病毒血症,但病毒数量少、且持续时间短,所以人不是本病的主要传染源。动物中的家畜、家禽和鸟类均可感染乙脑病毒,特别是猪的感染率高,仔猪经过一个流行季节几乎100%受到感染,感染后血中病毒数量多,病毒血症期长,加上猪的饲养面广,更新率快,因此猪是本病的主要传染源。病毒通常在蚊—猪—蚊等动物间循环。一般在人类乙脑流行前1~2个月,先在家禽中流行,故检测猪的乙脑病毒感染率可预测当年在人群中的流行趋势。亦有报道从蝙蝠中分离出乙脑病毒,认为蝙蝠可作为本病的传染源和长期储存宿主。

(二) 传播途径

乙脑主要通过蚊叮咬而传播。库蚊、伊蚊和按蚊的某些种都能传播本病,而三带喙库蚊是主要传播媒介。三带库蚊在我国分布广泛,是最重要的蚊种之一,对人畜危害大。近年来,我国北方及云南先后从三带库蚊中分离到数十株乙脑病毒,是带病毒率最高的蚊种。在家禽的圈里,这种蚊最多,当它们叮咬感染乙脑病毒的动物尤其是猪后,病毒进入蚊体内迅速繁殖,然后移行

笔记

至唾液腺，并在唾液中保持较高浓度，经叮咬将病毒传给人和动物。由于蚊可携带病毒越冬，并且可经卵传代，所以蚊不仅为传播媒介，也是长期储存宿主。此外，被感染的候鸟、蠛蠓、蝙蝠也是乙脑病毒越冬宿主。

（三）人群易感性

人对乙脑病毒普遍易感，感染后多数呈隐性感染，显性与隐性感染之比为 1∶(300~2000)。感染后可获得较持久的免疫力。病例主要集中在 10 岁以下儿童，以 2~6 岁组发病率最高，大多数成人因隐性感染而获得免疫力，婴儿可从母体获得抗体而具有保护作用。近年来由于儿童和青少年广泛接种疫苗，成人和老年人的发病率则相对增加。

（四）流行特征

东南亚和西太平洋地区是乙脑的主要流行区，我国除东北、青海、新疆及西藏外均有本病流行，发病农村高于城市。随着疫苗的广泛接种，我国的乙脑发病率已逐年下降。某些国家如日本等国的乙脑流行正在被消灭，但近年来也出现了一些新的流行区，并引起了暴发流行。

乙脑在热带地区全年均可发生，在亚热带和温带地区有严格的季节性，80%~90% 的病例集中在 7、8、9 三个月，这主要与蚊繁殖、气温和雨量等因素有关。本病集中发病少，呈高度散发性，家庭成员中很少有多人同时发病者。

【发病机制与病理解剖】

带有乙脑病毒的蚊叮咬人后，病毒进入人体内，先在单核 - 吞噬细胞系统内繁殖，随后进入血液循环，形成病毒血症。感染病毒后是否发病及引起疾病的严重程度一方面取决于感染病毒的数量及毒力，而更重要的则是取决于人体的免疫力。当被感染者机体免疫力强时，只形成短暂的病毒血症，病毒很快被清除，不侵入中枢神经系统，临床上表现为隐性感染或轻型病例，并可获得终身免疫力。当被感染者免疫力弱，而感染的病毒数量大及毒力强，则病毒可侵入中枢神经系统，引起脑实质病变。脑寄生虫病、癫痫、高血压、脑血管病和脑外伤等可使血 - 脑脊液屏障功能降低，使病毒更易侵入中枢神经系统。

乙脑脑组织的损伤机制与病毒对神经组织的直接侵袭有关，致神经细胞坏死、胶质细胞增生及炎性细胞浸润。细胞凋亡现象是乙脑病毒导致神经细胞死亡的普遍机制，此外在脑炎发病时，神经组织中大量一氧化氮（NO）产生所诱发的脂质过氧化是引起脑组织损伤的一个重要因素。脑损伤的另一机制则与免疫损伤有关，当体液免疫诱导出的特异性 IgM 与病毒抗原结合后，就会沉积在脑实质和血管壁上，激活补体及细胞免疫，引起免疫攻击，导致血管壁破坏，附壁血栓形成，脑组织供血障碍和坏死。免疫反应的强烈程度与病情的轻重及预后密切相关。

乙脑的病变范围较广，可累及整个中枢神经系统灰质，但以大脑皮层及基底核、视丘最为严重，脊髓的病变最轻。肉眼可见软脑膜充血、水肿、出血，镜检可出现以下病变：

1. **神经细胞变性、坏死**　表现为细胞肿胀，尼氏小体消失，胞质内空泡形成，核偏位等。

2. **软化灶形成**　灶性神经细胞的坏死、液化形成镂空筛网状软化灶，对本病的诊断具有一定的特征性。

3. **血管变化和炎症反应**　血管高度扩张充血，血管周围间隙增宽，脑组织水肿。灶性炎症细胞浸润以淋巴细胞、单核细胞和浆细胞为主，多以变性坏死的神经元为中心，或围绕血管周围间隙形成血管套。

4. **胶质细胞增生**　小胶质细胞增生明显，形成小胶质细胞结节，后者多位于小血管旁或坏死的神经细胞附近。

【临床表现】

潜伏期为 4~21 天，一般为 10~14 天。

笔记

(一) 典型的临床表现

典型的临床表现可分为以下四期：

1. 初期 为病初的1~3天。起病急，体温在1~2天内上升至39~40℃，伴有头痛、精神倦怠、食欲差、恶心、呕吐和嗜睡，此期易误认为上呼吸道感染。少数患者可出现神志淡漠和颈项强直。

2. 极期 病程的第4~10天，除初期症状加重外，突出表现为脑实质受损的症状。

(1) 高热：体温常高达40℃，一般持续7~10天，重型者可达3周以上。发热越高，热程越长，病情越重。

(2) 意识障碍：表现为嗜睡、谵妄、昏迷、定向力障碍等。神志不清最早可见于病程第1~2天，但多发生于第3~8天，通常持续1周左右，重型者可长达1个月以上。昏迷的深浅、持续时间的长短与病情的严重程度和预后呈正相关。

(3) 惊厥或抽搐：发生率约40%~60%，是病情严重的表现，主要系高热、脑实质炎症及脑水肿所致。表现为先出现面部、眼肌、口唇的小抽搐，随后肢体抽搐、强直性痉挛，可发生于单肢、双肢或四肢，重型者可发生全身强直性抽搐，历时数分钟至数十分钟不等，均伴有意识障碍。长时间或频繁抽搐，可导致发绀、脑缺氧和脑水肿，甚至呼吸暂停。

(4) 呼吸衰竭：主要为中枢性呼吸衰竭，多见于重型患者，由于脑实质炎症、缺氧、脑水肿、颅内高压、脑疝和低血钠脑病等所致，其中以脑实质病变，尤其是延脑呼吸中枢病变为主要原因。表现为呼吸节律不规则及幅度不均，如呼吸表浅、双吸气、叹息样呼吸、潮式呼吸、抽泣样呼吸等，最后呼吸停止。此外，因脊髓病变导致呼吸肌瘫痪可发生周围性呼吸衰竭。脑疝患者除前述呼吸异常外，尚有其他的临床表现。小脑幕切迹疝(颞叶疝)表现为患侧瞳孔先变小，随病情进展而逐渐散大，患侧上眼睑下垂、眼球外斜，病变对侧肢体的肌力减弱或麻痹，病理征阳性；由于脑干受压，可出现生命体征异常。而枕骨大孔疝(小脑扁桃体疝)的生命体征紊乱出现较早，意识障碍出现较晚。因脑干缺氧，瞳孔可忽大忽小，由于位于延髓的呼吸中枢受损严重，患者早期可突发呼吸骤停而死亡。

高热、抽搐和呼吸衰竭是乙脑极期的严重表现，三者互相影响，呼吸衰竭为引起死亡的主要原因。

(5) 其他神经系统症状和体征：多在病程10天内出现，第2周后就很少出现新的神经系统表现。常有浅反射消失或减弱，深反射先亢进后消失，病理征阳性。还可出现脑膜刺激征，但婴幼儿多无脑膜刺激征而有前囟隆起。由于自主神经受累，深昏迷者可有膀胱和直肠麻痹，表现为大小便失禁或尿潴留。昏迷患者尚可有肢体强直性瘫痪，偏瘫较单瘫多见，或者全瘫，伴有肌张力增高。

(6) 循环衰竭：少见，常与呼吸衰竭同时出现，表现为血压下降、脉搏细速、休克和胃肠道出血。产生原因多为心功能不全、有效循环血量减少、消化道失血、脑水肿和脑疝等。

3. 恢复期 患者体温逐渐下降，神经系统症状和体征日趋好转，一般患者于2周左右可完全恢复，但重型患者需1~6个月才能逐渐恢复。此阶段的表现可有持续性低热、多汗、失眠、痴呆、失语、流涎、吞咽困难、颜面瘫痪、肢体强直性瘫痪或不自主运动，以及癫痫样发作等。经积极治疗大多数患者能恢复，如半年后上述症状仍不能恢复，称为后遗症。

4. 后遗症期 约5%~20%的重型乙脑患者留有后遗症，主要有失语、肢体瘫痪、意识障碍、精神失常及痴呆等，经积极治疗后可有不同程度的恢复。癫痫后遗症有时可持续终身。

(二) 临床分型

1. 轻型 体温在39℃以下，神志清楚，可有轻度嗜睡，无抽搐，头痛及呕吐不严重，脑膜刺激征不明显。1周左右可恢复。

2. 普通型 体温在39~40℃之间，有意识障碍如昏睡或浅昏迷，头痛、呕吐、脑膜刺激征明显，偶有抽搐，病理征可阳性。病程约7~14天，多无恢复期症状。

笔记

3. 重型　体温持续在 40℃以上，昏迷，反复或持续抽搐，瞳孔缩小，浅反射消失，深反射先亢进后消失，病理征阳性，常有神经系统定位症状和体征，可有肢体瘫痪和呼吸衰竭。病程多在 2 周以上，常有恢复期症状，部分患者留有不同程度后遗症。

4. 极重型(暴发型)　起病急骤，体温于 1~2 天内升至 40℃以上，反复或持续性强烈抽搐，伴深度昏迷，迅速出现中枢性呼吸衰竭及脑疝，病死率高，多在极期中死亡，幸存者常留有严重后遗症。

流行期间以轻型和普通型患者多见。

【实验室检查】

(一) 血象

白细胞总数增高，一般在 $(10\sim20)\times10^9/L$，个别甚至更高，中性粒细胞在 80% 以上，部分患者血象始终正常。

(二) 脑脊液

外观无色透明或微混浊，压力增高，白细胞多在 $(50\sim500)\times10^6/L$，少数可高达 $1000\times10^6/L$ 以上。早期以中性粒细胞为主，随后则淋巴细胞增多。白细胞计数的高低与病情轻重及预后无关。蛋白轻度增高，糖正常或偏高，氯化物正常。少数病例在病初脑脊液检查正常。

(三) 血清学检查

1. 特异性 IgM 抗体测定　该抗体在病后 3~4 天即可出现，脑脊液中最早在病程第 2 天即可检测到，2 周时达高峰，可作为早期诊断指标。检测的方法有酶联免疫吸附试验（ELISA）、间接免疫荧光法、2- 巯基乙醇（2-ME）耐性试验等。

2. 补体结合试验　补体结合抗体为 IgG 抗体，具有较高的特异性，多在发病后 2 周出现，5~6 周达高峰，抗体水平可维持 1 年左右，不能用于早期诊断，主要用于回顾性诊断或流行病学调查。

3. 血凝抑制试验　血凝抑制抗体出现较早，一般在病后第 4~5 天出现，2 周时达高峰，抗体水平可维持 1 年以上。该试验阳性率高于补体结合试验，操作简便，可用于临床诊断及流行病学调查。由于乙脑病毒的血凝素抗原与同属病毒登革热病毒和黄热病病毒等有弱的交叉反应，故可出现假阳性。

(四) 病原学检查

1. 病毒分离　由于乙脑病毒主要存在于脑组织中，血及脑脊液中不易分离出病毒，在病程第 1 周内死亡病例的脑组织中可分离到病毒。

2. 病毒抗原或核酸的检测　在组织、血液或其他体液中通过直接免疫荧光或聚合酶链反应（PCR）可检测到乙脑病毒抗原或特异性核酸。

【并发症】

发生率约 10%，以支气管肺炎最为常见，多因昏迷患者呼吸道分泌物不易咳出或应用人工呼吸器后所致。其次为肺不张、败血症、尿路感染、压疮等，重型患者应警惕应激性胃黏膜病变所致上消化道大出血的发生。

【诊断】

(一) 流行病学资料

严格的季节性（夏秋季），10 岁以下儿童多见，但近年来成人病例有增加趋势。

(二) 临床特点

起病急，高热、头痛、呕吐、意识障碍，抽搐，病理反射及脑膜刺激征阳性等。

笔记

（三）实验室检查

血象白细胞及中性粒细胞增高；脑脊液检查呈无菌性脑膜炎改变；对乙脑诊断主要是依赖血清或脑脊液中的抗体检测，病原分离等。乙脑患者病毒血症期短，血清和脑脊液中病毒、分离阳性率低，所以临床早期诊断多使用 ELISA 法检测 IgM。发病 4~7 天就可进行血清学检查，特异性 IgM 抗体阳性可助确诊。另外，如恢复期血清中抗乙脑病毒 IgG 抗体或中和抗体滴度比急性期有大于 4 倍升高者，或急性期抗乙脑病毒 IgM / IgG 抗体阴性，而恢复期阳性者；或检测到乙脑病毒抗原、特异性核酸者均可确诊。

【鉴别诊断】

（一）中毒性菌痢

乙脑与中毒性菌痢均多见于夏、秋季，且 10 岁以下儿童的发病率高，故需特别鉴别。后者起病较乙脑更急，常于发病 24 小时内出现高热、抽搐、昏迷和感染性休克，一般无脑膜刺激征，脑脊液多正常。作肛拭子或生理盐水灌肠镜检粪便，可见大量脓、白细胞。

（二）化脓性脑膜炎

化脓性脑膜炎的中枢神经系统表现与乙脑相似，但多以脑膜炎的表现为主，脑实质病变的表现不突出，脑脊液呈细菌性脑膜炎改变，涂片和培养可找到细菌。其中流脑多见于冬、春季，大多有皮肤、黏膜瘀点，其他细菌所致者多有原发病灶。

（三）结核性脑膜炎

结核性脑膜炎无季节性。常有结核病史，起病较缓，病程长，脑膜刺激征较明显，而脑实质病变表现较轻。脑脊液蛋白明显增高，氯化物明显下降，糖降低，其薄膜涂片或培养可检出结核杆菌。必要时可行 X 线胸片和眼底检查以发现结核病灶。

（四）其他病毒性脑炎

其他病毒性脑炎可由单纯疱疹病毒、肠道病毒、腮腺炎病毒等引起，临床表现相似，确诊有赖于血清学检查和病毒分离。森林脑炎与流行性乙型脑炎表现相似，应注意鉴别。

【预后】

轻型和普通型大多可顺利恢复，重型和暴发型患者的病死率可高达 20% 以上，主要为中枢性呼吸衰竭所致，存活者可留有不同程度的后遗症。

【治疗】

目前尚无特效的抗病毒治疗药物，早期可试用利巴韦林、干扰素等。应采取积极的对症和支持治疗，维持体内水和电解质的平衡，密切观察病情变化，重点处理好高热、抽搐、控制脑水肿和呼吸衰竭等危重症状，降低病死率和减少后遗症的发生。

（一）一般治疗

患者应隔离于有防蚊和降温设施的病房，室温控制在 30℃以下。注意口腔和皮肤清洁，昏迷患者应定时翻身、侧卧、拍背、吸痰，以防止肺部感染和压疮的发生。昏迷、抽搐患者应设栏以防坠床。重型患者应静脉输液，但不宜过多，以免加重脑水肿。一般成人每天补液约 1500~2000ml，儿童每天约 50~80ml/kg，并酌情补充钾盐，纠正酸中毒。昏迷者可采用鼻饲。

（二）对症治疗

高热、抽搐及呼吸衰竭是危及患者生命的三大主要症状，且互为因果，形成恶性循环。高热增加耗氧量，加重脑水肿和神经细胞病变，使抽搐加重；抽搐又加重缺氧，导致呼吸衰竭并进一步加重脑组织病变，使体温升高。因而及时控制高热、抽搐及呼吸衰竭是抢救乙脑患者的关键。

笔记

1. **高热** 应以物理降温为主，药物降温为辅，同时降低室温，使肛温保持在 38℃左右。具

体措施如下：

(1) 物理降温：包括冰敷额部、枕部和体表大血管部位，如腋下、颈部及腹股沟等处，用30%~50% 乙醇或温水擦浴、冷盐水灌肠等。降温不宜过快、过猛，禁用冰水擦浴，以免引起寒战和虚脱。

(2) 药物降温：适当应用退热药，应防止用药过量致大量出汗而引起循环衰竭。

(3) 亚冬眠疗法：适用于持续高热伴反复抽搐者，具有降温、镇静、止痉作用。以氯丙嗪和异丙嗪每次各 0.5~1mg/kg 肌注，每 4~6 小时 1 次，疗程一般为 3~5 天。因为该类药物可抑制呼吸中枢及咳嗽反射，故用药过程中应保持呼吸道通畅，密切观察生命体征变化。

2. 抽搐　应去除病因及镇静解痉。

(1) 因高热所致者，以降温为主。

(2) 因脑水肿所致者，应加强脱水治疗，可用 20% 甘露醇静脉滴注或推注(20~30 分钟内)，每次 1~2g/kg，根据病情可每 4~6 小时重复使用，必要时可加用 50% 葡萄糖、呋塞米、肾上腺皮质激素静脉注射。

(3) 因脑实质病变引起的抽搐，可使用镇静剂。常用的镇静剂有地西泮，成人每次 10~20mg，儿童每次 0.1~0.3mg/kg(每次不超过 10mg)，肌注或缓慢静脉注射；还可用水合氯醛鼻饲或灌肠，成人每次 1~2g，儿童每次 60~80mg/kg(每次不超过 1g)；亦可采用亚冬眠疗法。巴比妥钠可用于预防抽搐，成人每次 0.1~0.2g，儿童每次 5~8mg/kg。

3. 呼吸衰竭　应根据引起的病因进行相应的治疗。

(1) 氧疗，可通过增加吸入氧浓度来纠正患者的缺氧状态，可选用鼻导管或面罩给氧。

(2) 因脑水肿所致者应加强脱水治疗。

(3) 因呼吸道分泌物阻塞者应定时吸痰、翻身拍背，必要时可用化痰药物(α- 糜蛋白酶、沐舒坦等)和糖皮质激素雾化吸入，并可适当加入抗生素防治细菌感染；对于有严重排痰障碍者可考虑用纤维支气管镜吸痰。经上述处理无效，病情危重者，可采用气管插管或气管切开建立人工气道。人工呼吸器是维持有效呼吸功能，保证呼吸衰竭抢救成功，减少后遗症的重要措施之一，因而必要时应适当放宽气管切开的指征。

(4) 中枢性呼吸衰竭时可使用呼吸兴奋剂，首选洛贝林，成人每次 3~6mg，儿童每次 0.15~0.2mg/kg，肌注或静脉滴注；亦可选用尼可刹米，成人每次 0.375~0.75g，儿童每次 5~10mg/kg，肌注或静脉滴注；其他如盐酸哌甲酯(利他林)、二甲弗林(回苏林)等可交替或联合使用。

(5) 改善微循环，使用血管扩张剂可改善脑微循环、减轻脑水肿、解除脑血管痉挛和兴奋呼吸中枢。可用东莨菪碱，成人每次 0.3~0.5mg，儿童每次 0.02~0.03mg/kg；或山莨菪碱(654-2)，成人每次 20mg，儿童每次 0.5~1mg/kg，加入葡萄糖液中静脉注射，10~30 分钟重复 1 次，一般用 1~5 天；此外，还可使用阿托品、酚妥拉明等。纳洛酮是特异性的吗啡受体拮抗剂，对退热、止痉、神志转清、纠正呼吸衰竭等方面有较好的作用，可早期应用。

4. 循环衰竭　可根据情况补充血容量，应用升压药物、强心剂、利尿药等，并注意维持水及电解质的平衡。

5. 肾上腺皮质激素的使用　目前对激素的使用还没有统一的意见。有人认为激素有抗炎、退热、降低毛细血管通透性和渗出，降低颅内压、防治脑水肿等作用。也有人认为它抑制机体的免疫功能，增加继发感染机会，且疗效不显著，不主张常规使用。临床上可根据具体情况在重型患者的抢救中酌情使用。

(三) 恢复期及后遗症治疗

应加强护理，防止压疮和继发感染的发生；进行语言、智力、吞咽和肢体的功能锻炼，还可结合理疗、针灸、推拿按摩、高压氧、中药等治疗。

笔记

【预防】

乙脑的预防应采取以防蚊、灭蚊及预防接种为主的综合措施。

(一) 控制传染源

及时隔离和治疗患者,患者隔离至体温正常。但主要的传染源是家畜,尤其是未经过流行季节的幼猪,故应搞好饲养场所的环境卫生,人畜居地分开;近年来应用疫苗免疫幼猪,以减少猪群的病毒血症,从而控制人群中乙脑的流行。

(二) 切断传播途径

防蚊和灭蚊是预防乙脑病毒传播的重要措施。应消灭蚊滋生地,灭越冬蚊和早春蚊,重点做好牲畜棚(特别是猪圈)等场所的灭蚊工作,减少人群感染机会,使用蚊帐、蚊香,涂擦驱蚊剂等措施防止被蚊叮咬。

(三) 保护易感人群

预防接种是保护易感人群的根本措施。我国已经有十几个省、直辖市将乙脑疫苗纳入了计划免疫。目前我国使用的是地鼠肾细胞灭活和减毒活疫苗,保护率可达60%~90%。接种对象为10岁以下的儿童和从非流行区进入流行区的人员,一般接种2次,间隔7~10天,第二年加强注射1次,连续3次加强后不必再注射,可获得较持久的免疫力。疫苗接种应在流行前1个月完成。接种时应注意不能与伤寒三联菌苗同时注射,以免引起过敏反应;有中枢神经系统疾病和慢性乙醇中毒者禁用。我国目前大规模生产的减毒活疫苗价格低廉,不良反应少,抗体产生率高。近年来一些新型疫苗如基因工程亚单位疫苗、合成肽疫苗以及核酸疫苗等尚在研究当中。

(龚国忠)

参考文献

1. Winter PM. Proinflammatory cytokines and chemokines in humans with Japanese encephalitis. J Infect Dis, 2004, 190(9): 1618-1626.

2. 景晓. 模糊数学综合评判在乙型脑炎传播媒介筛选中的应用. 中国热带医学, 2004, 4(4): 496-509.

3. 高正琴. 反转录-嵌套式聚合酶链反应检测乙脑病毒. 中国生物制品学杂志, 2005, 4(18): 345.

4. 赵川. 流行性乙型脑炎的研究进展. 医学综述, 2005, 11(12): 1119-1121.

第十节 登革热与登革出血热

一、登 革 热

登革热(Dengue fever)是由登革病毒(*Dengue virus*)引起的由伊蚊传播的急性传染病。临床特点为突起发热,全身肌肉、骨、关节痛,极度疲乏,皮疹,淋巴结肿大及白细胞减少。

登革热主要在热带和亚热带地区流行,在世界各地曾多次发生大流行。我国首次经病原学证实的登革热流行发生于1978年的广东省佛山市。我国广东、香港、澳门、台湾是登革热流行区,随着气候变暖和交通便利,近年发现病例的省区有向北扩展的趋势。已知的4个血清型登革病毒均已在我国发现。

笔记

【病原学】

登革病毒归为黄病毒科(*Flaviviridae*)中的黄病毒属(*Flavivirus*)。病毒颗粒呈哑铃状、棒状或球形，直径40~50nm。基因组为单股正链RNA，长约11kb，编码3个结构蛋白和7个非结构蛋白，基因组与核心蛋白一起装配成20面对称体的核衣壳。外层为脂蛋白组成的包膜，包膜含有型和群特异性抗原。根据抗原性的差异，登革病毒可分为4个血清型，各型之间及与乙型脑炎病毒之间有部分交叉免疫反应。

初次感染者自病程第4~5天出现红细胞凝集抑制抗体(hemagglutination-inhibition antibody)，2~4周达高峰，低滴度可长期存在；第8~10天出现中和抗体(neutralization antibody)，2个月达高峰，在低滴度维持数年以上；第2周出现补体结合抗体(complement fixation antibody)，1~2个月达高峰，3个月后降至较低水平，维持时间较短。

登革病毒在伊蚊胸肌细胞、猴肾细胞及新生小白鼠脑中生长良好，病毒在细胞质中增殖，可产生恒定的细胞病变。目前最常用C6/36细胞株来分离登革病毒。

登革病毒不耐热，60℃ 30分钟或100℃ 2分钟即可灭活，但耐低温，在人血清中保存于-20℃可存活5年，-70℃存活8年以上。登革病毒对酸、洗涤剂、乙醚、紫外线、0.65%甲醛溶液敏感。

【流行病学】

(一) 传染源

患者和隐性感染者是主要传染源。患者在潜伏期末及发热期内有传染性，主要局限于发病前6~18小时至发病后第3天，少数患者在病程第6天仍可在血液中分离出病毒。在流行期间，轻型患者和隐性感染者占大多数，可能是更重要的传染源。本病尚未发现慢性患者和病毒携带者。在野外捕获的猴子、蝙蝠等动物体内曾分离出登革病毒，但作为传染源的作用还未肯定。

(二) 传播途径

埃及伊蚊和白纹伊蚊是本病的主要传播媒介。在东南亚和我国海南省，以埃及伊蚊为主；在太平洋岛屿和我国广东、广西，则以白纹伊蚊为主。伊蚊吸入带病毒血液后，病毒在唾腺和神经细胞内复制，吸血后10天伊蚊即有传播能力，传染期可长达174天。在非流行期间，伊蚊可能是病毒的储存宿主。曾经在致乏库蚊和三带缘库蚊中分离出登革病毒，但其密度高峰与登革热流行高峰不一致，因此，可能不是登革热的重要传播媒介。

(三) 易感人群

在新流行区，人群普遍易感，但发病以成人为主。在地方性流行区，当地成年居民，在血清中几乎都可检出抗登革病毒的中和抗体，故发病以儿童为主。

感染后对同型病毒有巩固免疫力，并可维持多年，对异型病毒也有一年以上的免疫力。对其他黄病毒属成员，如乙型脑炎病毒和圣路易脑炎病毒，有一定的交叉免疫力。

(四) 流行特征

1. 地理分布　登革热主要在北纬25℃到南纬25℃的热带和亚热带地区流行，尤其是在东南亚、太平洋岛屿和加勒比海地区。在我国主要发生于海南、台湾、香港、澳门、广东和广西。

登革病毒常先流行于市镇，后向农村蔓延。由于现代交通工具的便利与人员的频繁流动，登革热的远距离(如城市间、国家间)传播已逐渐引起重视。

2. 季节性　登革热流行与伊蚊滋生有关，主要发生于夏、秋雨季。在广东省为5~11月，海南省为3~12月。

3. 周期性　在地方性流行区有隔年发病率升高的趋势，但近年来流行周期常表现为不规则性。

笔记

【发病机制与病理解剖】

登革病毒经伊蚊叮咬进入人体，在毛细血管内皮细胞和单核-吞噬细胞系统增殖后进入血液循环，形成第一次病毒血症。然后再定位于单核-吞噬细胞系统和淋巴组织中复制，再次释入血流形成第二次病毒血症，引起临床症状。机体产生的抗登革病毒抗体与登革病毒形成免疫复合物，激活补体系统，导致血管通透性增加。同时抑制骨髓中白细胞和血小板系统，导致白细胞、血小板减少和出血倾向。

病理改变表现为：肝、肾、心和脑的退行性变，心内膜、心包、胸膜、腹膜、胃肠黏膜、肌肉、皮肤及中枢神经系统不同程度的出血，皮疹活检见小血管内皮细胞肿胀、血管周围水肿及单核细胞浸润，瘀斑中有广泛血管外溢血。脑型患者可见蛛网膜下腔和脑实质灶性出血，脑水肿及脑软化。重症患者可有肝小叶中央灶性坏死及淤胆，小叶性肺炎，肺小脓肿形成等。

【临床表现】

潜伏期3~15天，通常为5~8天。登革病毒感染后，可导致隐性感染、登革热、登革出血热，登革出血热我国少见。临床上将登革热分为典型、轻型与重型三型。

（一）典型登革热

1. 发热 成人病例通常起病急骤，畏寒、高热，24小时内体温可达40℃，持续5~7天后骤退至正常。部分病例发热3~5天后体温降至正常，1天后再度上升，称为双峰或马鞍热（saddle fever）。发热时伴头痛，眼球后痛，骨、肌肉及关节痛，极度乏力，可有恶心、呕吐、腹痛、腹泻或便秘等胃肠道症状。脉搏早期加速，后期可有相对缓脉。早期体征有颜面潮红、结合膜充血及浅表淋巴结肿大。恢复期常因显著衰弱需数周后才能恢复健康。儿童病例起病较慢，体温较低，毒血症较轻，恢复较快。

2. 皮疹 于病程第3~6天出现，多为斑丘疹或麻疹样皮疹，也有猩红热样疹、红斑疹及出血点等，可同时有两种以上皮疹。皮疹分布于全身、四肢、躯干或头面部，多有痒感，大部分不脱屑，持续3~4天消退。

3. 出血 25%~50%病例有出血现象，如牙龈出血、鼻出血、呕血或黑便、皮下出血、咯血、血尿、阴道出血、腹腔或胸腔出血等，出血多发生在病程的第5~8天。

4. 其他 约1/4病例有轻度肝肿大，个别病例有黄疸，脾肿大少见。

（二）轻型登革热

症状体征较典型登革热轻，表现为：发热较低，全身疼痛较轻，皮疹稀少或不出疹，无出血倾向，浅表淋巴结常肿大，病程1~4天。流行期间此型病例甚多，由于其临床表现类似流行性感冒或不易鉴别的短期发热，常被忽视。

（三）重型登革热

早期临床表现类似典型登革热，发热3~5天后病情突然加重。表现为脑膜脑炎，出现剧烈头痛、呕吐、谵妄、狂躁、昏迷、抽搐、大量出汗、血压骤降、颈强直、瞳孔缩小等。有些病例表现为消化道大出血和出血性休克。此型病情凶险，进展迅速，多于24小时内死于中枢性呼吸衰竭或出血性休克。本型罕见，但病死率很高。它不符合登革出血热的诊断标准，故命名为重型登革热。

【并发症】

以急性血管内溶血为最常见，发生率约1%，多发生于G6-PD缺乏的患者。其他并发症包括精神异常、心肌炎、尿毒症、肝肾综合征、急性脊髓炎、吉兰-巴雷综合征及眼部病变等。

笔记

【诊断】

(一) 流行病学资料

在登革热流行区、夏、秋雨季，发生大量高热病例时，应想到本病。

(二) 临床特征

起病急、高热、全身疼痛、明显乏力、皮疹、出血、淋巴结肿大、束臂试验阳性。

(三) 实验室检查

1. 常规检查　白细胞总数减少，发病第2天开始下降，第4~5天降至最低点，可低至2×10^9/L，分类中性粒细胞减少。1/4~3/4病例血小板减少。部分病例有蛋白尿和红细胞尿。约半数病例有轻度丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase，ALT)升高。脑型病例脑脊液压力升高，白细胞和蛋白质正常或稍增加，糖和氯化物正常。

2. 血清学检查　单份血清补体结合试验滴度超过1/32，红细胞凝集抑制试验滴度超过1/1280有诊断意义。双份血清，恢复期抗体滴度比急性期升高4倍以上者，可以确诊。IgM抗体捕捉ELISA(IgM antibody capture ELISA，MAC-ELISA)法检测特异性IgM抗体有助登革热的早期诊断。

3. 病毒分离　将急性期患者血清接种于乳鼠脑内或C6/36细胞系可分离病毒。以C6/36细胞系常用，其分离阳性率约20%~65%。

4. 反转录聚合酶链反应(RT-PCR)　检测急性期血清，其敏感性高于病毒分离，可用于早期快速诊断及血清型鉴定，技术要求较高。

【鉴别诊断】

本病应与流行性感冒、麻疹、猩红热、流行性出血热、钩端螺旋体病等疾病相鉴别。

【预后】

登革热通常预后良好，病死率为3/10 000，死亡病例绝大多数属于重型，主要死因为中枢性呼吸衰竭。

【治疗】

无特殊治疗药物，主要采取支持及对症治疗。

(一) 一般治疗

急性期应卧床休息，流质或半流质饮食，防蚊隔离至完全退热。重型病例应加强护理，注意口腔和皮肤清洁，保持粪便通畅。

(二) 对症治疗

1. 高热时先用物理降温，慎用止痛退热药物，以防在G6-PD缺乏患者中诱发急性血管内溶血。高热不退及毒血症状严重者，可短期使用小剂量肾上腺皮质激素，如口服泼尼松5mg，每天3次。

2. 出汗多，呕吐或腹泻者，应及时口服补液，非必要时不滥用静脉补液，以避免诱发脑水肿。

3. 有出血倾向者，可选用卡巴克洛(安络血)、酚磺乙胺(止血敏)、维生素C及维生素K等一般止血药物；出血量大时，可输新鲜全血或血小板；严重上消化道出血者，可口服冰盐水或去甲肾上腺素，静脉给予奥美拉唑。

4. 脑型病例应及早使用20%甘露醇250~500ml静脉注入脱水，同时静脉滴注地塞米松，呼吸中枢受抑制者应及时使用人工呼吸器。

笔记

【预防】

（一）控制传染源

地方性流行区或可能流行地区要做好登革热疫情监测预报工作，早发现，早诊断，及时隔离治疗。同时尽快进行特异性实验室检查，识别轻型患者。加强国境卫生检疫。

（二）切断传播途径

防蚊灭蚊是预防本病的根本措施。改善卫生环境，消灭伊蚊滋生地。喷洒杀蚊剂消灭成蚊。

疫苗预防接种处于研究试验阶段，尚未能推广应用。

二、登革出血热

登革出血热（DHF）是登革热的一种严重类型。起病类似典型登革热，发热 2~5 天后病情突然加重，多器官较大量出血，休克，血液浓缩，血小板减少，白细胞增多，肝肿大。多见于儿童，病死率高。

1950 年在泰国首先发现登革出血热，以后在东南亚、太平洋岛屿及加勒比海地区相继发生本病流行。

【病原学】

4 型登革热病毒均可引起登革出血热，而以第 2 型最常见。1985 年在我国海南省出现的登革出血热也是由第 2 型登革病毒所引起。

【流行病学】

登革出血热多发生于登革热地方性流行区的当地居民之中，外来人很少发生。可能由于多数当地居民血液中存在促进性抗体(enhancing antibody)之故。在东南亚，本病好发于 1~4 岁儿童，在我国海南省则以 15~30 岁占多数。

【发病机制与病理解剖】

发病机制尚未完全明了。机体感染登革病毒后可产生特异性抗体，婴儿则可通过胎盘获得抗体，这些抗体具有弱的中和作用和强的促进作用，故称为促进性抗体。它可促进登革病毒与单核细胞或吞噬细胞表面的 Fc 受体结合，使这些细胞释放活性因子，导致血管通透性增加，血浆蛋白从微血管中渗出，引起血液浓缩和休克。凝血系统被激活则可引起 DIC，加重休克，并与血小板减少一起导致各系统的出血。

病理变化主要是全身毛细血管内皮损伤，导致出血和血浆蛋白渗出。微血管周围出血、水肿及淋巴细胞浸润，单核 - 吞噬细胞系统增生。

【临床表现】

潜伏期同登革热，临床上可分为较轻的无休克的登革出血热（Dengue hemorrhagic fever，DHF）及较重的登革休克综合征（Dengue shock syndrome，DSS）两型。

前驱期 2~5 天，具有典型登革热临床表现。在发热过程中或热退后，病情突然加重，表现为皮肤变冷、脉速，昏睡或烦躁，出汗，瘀斑，消化道或其他器官出血，肝肿大，束臂试验阳性。部分病例脉压进行性下降，如不治疗，即进入休克，可于 4~6 小时内死亡。仅有出血者为登革出血热，同时有休克者为登革休克综合征。

实验室检查可发现血液白细胞总数和中性粒细胞均增加，血小板减少，可低至 $10 \times 10^9/L$ 以下。血液浓缩，血细胞比容增加。凝血因子减少，补体水平下降，纤维蛋白降解物升高。血浆蛋

笔记

白降低，血清转氨酶升高，凝血酶原时间延长，纤维蛋白原下降。血清学检查和病毒分离同登革热。

【诊断与鉴别诊断】

登革出血热的诊断标准：①有典型登革热临床表现；②多器官较大量出血；③肝肿大。具备其中2~3项，同时血小板在$100\times10^9/L$以下，血细胞比容增加20%以上者，为登革出血热。同时伴有休克者，为登革休克综合征。

登革出血热应与黄疸出血型钩端螺旋体病、败血症、流行性出血热等疾病鉴别。

【预后】

登革出血热病死率1%~5%，登革休克综合征预后不良。

【治疗】

以支持疗法为主，注意水电解质平衡，纠正酸中毒。休克病例应尽快输液以扩张血容量，加用血浆或血浆代用品，但不宜输全血，以免加重血液浓缩。严重出血者，可输新鲜全血或血小板。中毒症状严重及休克病例，可用肾上腺皮质激素静脉滴注。有DIC证据者按DIC治疗。

【预防】

同登革热。

（李　刚）

参考文献

1. Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Clin Microbiol Rev, 1998, 11(3): 480-496.
2. Jelinek T. Dengue fever in international travelers. Clin Infect Dis, 2000, 31(1): 144-147.
3. 杨绍基，任红. 传染病学. 北京：人民卫生出版社，2008.
4. 赵治国. 中国登革热控制概述. 中华流行病学杂志，2000, 21(3): 223-224.

第十一节　传染性单核细胞增多症

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis IM)是主要由EB病毒(*Epstein-Barr virus, EBV*)原发感染所致的急性疾病。典型临床三联征为发热、咽峡炎和淋巴结肿大，可合并肝脾肿大，外周淋巴细胞及异型淋巴细胞增高。病程常呈自限性。多数预后良好，少数可出现噬血综合征等严重并发症。

【病原学】

EBV是1964年Epstein和Barr等首先从非洲儿童恶性伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)组织体外培养的淋巴瘤细胞系中发现的一种新的人类疱疹病毒，1968年确定为本病的病原体。EBV结构与疱疹病毒相似，完整的病毒颗粒由类核、膜壳、壳微粒、包膜所组成，电镜下呈球形，直径150~180nm，病毒核酸为170kb的双链DNA，主要侵犯B细胞。EBV对生长要求极为特殊，仅在非洲淋巴瘤细胞、传染性单核细胞增多症患者血液、白血病细胞和健康人脑细胞等培养中

笔记

繁殖，因此病毒分离困难。

EBV 基因组编码 5 个抗原蛋白：衣壳抗原（capsid antigen，VCA）、早期抗原（early antigen，EA）、膜抗原（membrane antigen，MA）、EBV 核抗原（EBV nuclear antigen，EBNA）和淋巴细胞检出的膜抗原（lymphocyte detected membrane antigen，LYDMA）。VCA 可产生 IgM 和 IgG 抗体，IgM 抗体在早期出现，持续 1~2 个月，提示新近感染，IgG 出现稍迟，可持续数年，不能区别既往或新近感染。EA 是 EBV 进入增殖周期初期时形成的抗原，其 IgG 抗体于发病后 3~4 周达高峰，持续 3~6 个月，是新近感染或 EBV 活跃增殖的标志。EBNA、LYDMA 和 MA 的 IgG 抗体均于发病后 3~4 周出现，持续终身，是既往感染的标志。

【流行病学】

本病世界各地均有发生，通常呈散发性，一年四季均可发病，以秋末和春初为主。亦可引起流行。

(一) 传染源

人是 EBV 的贮存宿主，患者和 EBV 携带者为传染源。病毒在口咽部上皮细胞内增殖，唾液中含有大量病毒，排毒时间可持续数周至数月。EBV 感染后长期病毒携带者，可持续或间断排毒达数年之久。

(二) 传播途径

主要经口密切接触而传播（口 - 口传播），飞沫传播并不重要。偶可通过输血传播。

(三) 易感人群

本病多见于儿童和少年。西方发达国家发病高峰为青少年，我国儿童发病高峰在学龄前和学龄儿童，体内出现 EBV 抗体，但常无嗜异性抗体。15 岁以上青年中部分呈现典型发病（临床与亚临床感染之比为 1 : 2~1 : 4），EBV 病毒抗体和嗜异性抗体均阳性。10 岁以上 EBV 抗体阳性率为 86%，发病后可获得持久免疫力。

【发病机制与病理解剖】

其发病原理尚未完全阐明。EBV 进入口腔后先在咽部淋巴组织内复制，导致渗出性咽扁桃体炎，局部淋巴管受累、淋巴结肿大，继而侵入血循环产生病毒血症，进一步累及淋巴系统的各组织和脏器。B 细胞表面有 EBV 受体，EBV 感染 B 细胞后，在 B 细胞内将其基因上的各不同片段所编码的特异抗原表达在 B 细胞膜上，继而引起 T 细胞的强烈免疫应答，直接破坏携带 EBV 的 B 细胞。患者血中的大量异常淋巴细胞就是这种具杀伤能力的细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL）。因此，CTL 细胞在免疫病理损伤形成中起着重要作用。它一方面杀伤携带 EBV 病毒的 B 细胞，另一方面破坏许多组织器官，致临床发病。EBV 可引起 B 细胞多克隆活化，产生非特异性多克隆免疫球蛋白，其中有些免疫球蛋白对本病具特征性，如 Pawl-Bunnell 嗜异性抗体。

本病基本病理特征为淋巴组织的良性增生，淋巴结肿大，无化脓。淋巴细胞及单核 - 巨噬细胞高度增生，胸腺依赖副皮质区的 T 细胞增生最为显著。肝、脾、肾、骨髓、中枢神经系统均可受累，主要为异常的多形性淋巴细胞浸润。

【临床表现】

潜伏期儿童 9~11 天，成人通常为 4~7 周。

起病急缓不一，症状呈多样性，约 40% 有全身不适、头痛、畏寒、鼻塞、食欲缺乏、恶心、呕吐、轻度腹泻等前驱症状。本病病程 2~3 周，少数可延至数月。发病期典型表现有：

1. 发热　除极轻型病例外，均有发热，体温在 38.5~40.0℃不等，无固定热型，部分患者伴畏寒、寒战，热程不一，数天至数周，也有长达 2~4 个月者，热渐退或骤退，多伴有出汗。病程早期

笔记

可有相对缓脉。

2. 淋巴结肿大　70% 患者有明显淋巴结肿大，在病程第一周内即可出现，浅表淋巴结普遍受累，以颈部淋巴结最为常见，腋下、腹股沟次之，纵隔、肠系膜淋巴结偶尔亦可累及。直径 1~4cm，呈中等硬度、无粘连及明显压痛。肠系膜淋巴结受累可引起腹痛等症状，常在热退后数周消退。

3. 咽峡炎　半数以上患者有咽痛及咽峡炎症状，患者咽部、扁桃体、腭垂充血肿胀，少数扁桃体上有溃疡、被覆较厚的奶油色分泌物，在 24~36 小时融合或消失，一般不侵及咽部黏膜(图 2-3)。咽和鼻黏膜充血及水肿，严重的咽部水肿可引起吞咽困难及气道阻塞。



图 2-3　扁桃体、腭垂充血肿胀，扁桃体上被覆分泌物

4. 肝、脾大　大约 10% 病例肝大，多在肋下 2cm 以内，ALT 升高者可达 2/3，部分患者有黄疸，半数患者有轻度脾大，有疼痛及压痛，偶可发生脾破裂。

5. 皮疹　约 10% 的病例出现皮疹，呈多形性，有斑丘疹、猩红热样皮疹、结节性红斑、荨麻疹等，偶呈出血性。多见于躯干部，常在起病后 1~2 周内出现，3~7 天消退，无色素沉着及脱屑。

6. 其他　患者可出现神经症状，表现为急性无菌性脑膜炎、脑膜脑炎、脑干脑炎、周围神经炎等，临床上可出现相应的症状。偶见心包炎、心肌炎、肾炎或肺炎。

【实验室检查】

(一) 血象

血象改变是本病的特征之一。早期白细胞总数可正常或偏低，以后逐渐升高，一般为 $(10\sim20)\times10^9/L$，亦有高达 $(30\sim50)\times10^9/L$ 者，异型淋巴细胞增多可达 10%~30%(图 2-4)。异型淋巴细胞超过 10% 或其绝对数超过 $1.0\times10^9/L$，具有诊断价值。异型淋巴细胞多在病后数天出现，通常持续 2 周。其他病毒性疾病也可出现异常淋巴细胞，但百分比一般低于 10%。此外，常见血小板计数减少。

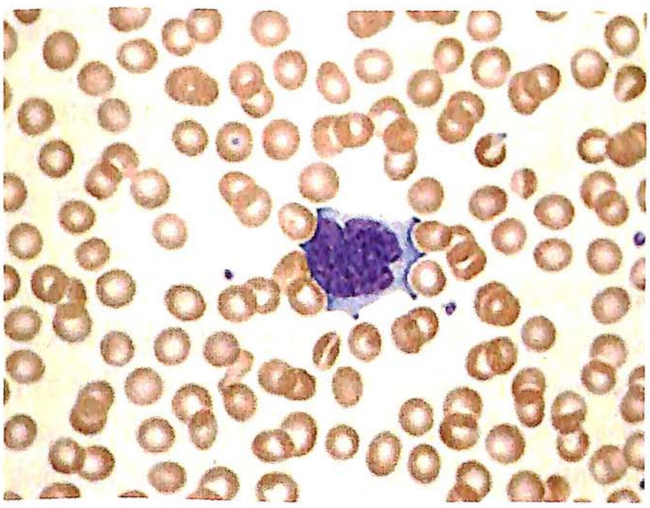


图 2-4　血涂片可见异常淋巴细胞(HE 染色)

(二) 血清学检查

1. EB 病毒抗体测定　EBV 感染的血清学反应复杂多样。原发性 EBV 感染过程中首先产生针对衣壳抗原 IgG 和 IgM(抗 CA-IgG/IgM)；随后，抗早期抗原(EA)抗体出现，IgG 抗体于发病后 3~4 周达高峰，持续 3~6 个月，是新近感染或 EBV 活跃增殖的标志。在恢复期，抗核抗原(NA)抗体产生。抗 CA-IgG 和抗 NA-IgG 可持续终身。抗 CA-IgM 抗体阳性是原发 EB 病毒感染的诊断依据。但有的病例抗 CA-IgM 产生延迟，甚至持续缺失或长时间存在，给诊断造成一定困难。机体在受到病原体入侵时首先产生低亲和力抗体，随着感染的继续和进展，抗体亲和力升高。因此低亲和力抗体的检出提示原发性急性感染。有研究显示 90% 以上的原发性急性 EBV 感染患者在临床症状出

现 10 天内可检测到抗 EBV-CA-IgG 低亲和力抗体，结合抗 EBV-CA-IgG 抗体为低亲和力抗体和抗 EBV-NA-IgG 阴性，可增加诊断的敏感性和特异性。

2. 嗜异性凝集试验 患者血清中常含有属于 IgM 嗜异性抗体，可和绵羊或马红细胞凝集。该抗体在病程第 1~2 周出现，持续约 6 个月。检测效价高于 1∶64 有诊断意义，若逐周测定效价上升 4 倍以上则意义更大。本病的嗜异凝集素可被牛红细胞吸附而不被豚鼠肾细胞吸附，而正常人及其他疾病时血中嗜异凝集素则均可被牛细胞和豚鼠肾细胞吸附，可做吸附试验以鉴别。在青少年原发性 EBV 感染中其阳性率可达 80%~90%，小于 5 岁的儿童嗜异性抗体水平不高，试验多为阴性。

3. 病毒核酸检测 Real-time PCR 检测标本中的 EBV DNA 有较高的敏感性和特异性。患者外周血中 EBV 病毒载量在 2 周内达到峰值，随后很快下降，病程 3 周左右消失。EBV DNA 阳性提示机体存在活动性 EBV 感染，但不能判断是原发感染还是既往感染再激活。

【并发症】

约 30% 患者可并发咽峡部溶血性链球菌感染。急性肾炎的发生率可高达 13%，临床表现与一般肾炎相似。脾破裂发生率约 0.2%，通常多见于疾病的 10~21 天内。约 6% 的患者并发心肌炎。

【诊断】

主要依据临床表现、特异血象、EBV 抗体、EBV 核酸检测进行诊断，嗜异性凝集试验也是诊断方法之一。有局部流行时，流行病学资料有重要参考价值。

【鉴别诊断】

注意与巨细胞病毒（CMV）、腺病毒、甲型肝炎病毒、风疹病毒等所致的单核细胞增多相区别。其中以 CMV 所致者最常见，免疫抑制治疗患者中更需鉴别。本病也需与急性淋巴细胞性白血病相鉴别，骨髓细胞学检查有确诊价值。儿童中本病尚需与急性感染性淋巴细胞增多症鉴别，后者多见于幼儿，大多有上呼吸道症状，淋巴结肿大少见，无脾大。

【预后】

本病预后大多良好。病程一般为 1~2 周，可有复发。病死率为 1% 以下，死因主要为脾破裂、脑膜炎、心肌炎等。先天性免疫缺陷者感染本病后，病情迅速恶化而死亡。

【治疗】

本病多为自限性，预后良好。主要为抗病毒治疗及对症治疗。早期应用更昔洛韦有明确的疗效，阿昔洛韦、干扰素等抗病毒制剂亦有一定治疗作用。抗菌药物仅用于咽或扁桃体继发链球菌感染时，一般采用青霉素 G，疗程 7~10 天；避免使用氨苄西林或阿莫西林等，可显著增加出现多形性皮疹的机会。重型患者，如咽喉严重病变或水肿时，有神经系统并发症及心肌炎、溶血性贫血，血小板减少性紫癜等并发症时，应用短疗程肾上腺皮质激素可明显减轻症状。小儿重症患者可联合使用抗病毒制剂及人免疫球蛋白（每天 200~400mg/kg），能有效改善症状，缩短病程。脾破裂若能及时确诊，迅速处理常可获救。

【预防】

本病尚无有效的预防措施。急性期应呼吸道隔离，其呼吸道分泌物宜用含氯石灰（漂白粉）、氯胺或煮沸消毒。目前研究者正在努力开发 EBV 疫苗。

（赵英仁）

笔记

参考文献

1. Luzuriaga K. Infectious mononucleosis. N Engl J Med, 2010, 362(21): 1993-2000.
2. Robertson P. Measurement of EBV-IgG anti-VCA avidity aids the early and reliable diagnosis of primary EBV infection. J Med Virol, 2003, 70(4): 617-623.
3. Chan CW. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children. Pediatr Infect Dis, 2003, 22(11): 974-978.
4. 杨绍基，任红. 传染病学. 第7版. 北京：人民卫生出版社，2008.

第十二节 巨细胞病毒感染

巨细胞病毒（*Cytomegalovirus*，CMV）属于疱疹病毒科，人巨细胞病毒（*Human cytomegalovirus*，HCMV）属B疱疹病毒亚科，在人群中感染广泛。能引起泌尿生殖系统，中枢神经系统，肝脏、肺、血液循环系统等全身各器官组织病变，并且与动脉粥样硬化、冠心病以及潜在的致癌性有一定的关联。目前还没有疫苗上市。

【病原学】

HCMV是人类疱疹病毒组中最大的一种病毒，直径为200nm，呈球形。内核由分子量为（150~160）× 10^6kD的线状双股DNA所组成。外壳由162个壳粒（capsomer）构成对称20面体，具有典型的疱疹病毒结构。HCMV只能在人成纤维细胞的组织培养中增殖，其特点为细胞膨胀、变圆、细胞及核变大，核周围出现一轮“晕”的大型嗜酸性包涵体，因而又称“巨细胞包涵体病”（cytomegalic inclusion disease）。

HCMV不耐酸，亦不耐热，在20%乙醚中最多可存活2小时，当pH<5时，或置于56℃ 30分钟，或紫外线照射5分钟可被灭活。

【流行病学】

本病遍布世界各地。多数人在幼年或青年时期获得感染。随着年龄增长，抗体阳性率也随之增高。健康人群HCMV抗体阳性率为80%~100%，男女无明显差异，无流行季节性倾向。

（一）传染源

传染源是患者及其急性带毒者。已发现在血液、唾液、眼泪、尿液、精液、粪便、子宫颈和阴道分泌物、乳汁等中存在HCMV。病毒可由乳汁、唾液及尿排出，可持续数周到几年。

（二）传播途径

1. 垂直传播 妊娠期，HCMV可通过胎盘传播给胎儿，是宫内感染最常见的病毒之一。分娩时，可经产道传播给新生儿。新生儿若经抗体阳性母亲母乳喂养1个月以上，感染率可达40%~60%。

2. 水平传播 HCMV在人群中的感染大多为隐性感染，其传播途径较难确定。目前认为的传染源有以下几种：唾液、尿液、子宫颈和阴道分泌物、精液、乳汁。

3. 医源性感染 可通过输血、器官移植、体外循环和心脏手术等传播并发生感染。免疫功能正常的受血者接受污染血制品后有95%的感染属于亚临床型；而在血液病患者、肿瘤患者、移植受者等免疫功能低下者中则可引起严重感染，甚至危及生命。抗体阳性者的组织器官移植给抗体阴性者可引起80%受体原发性CMV感染。

笔记

4. 性传播 病毒常常存在于泌尿生殖道的分泌物、精液或宫颈分泌物中，所以通过性交可直接传播。

（三）人群易感性

人是 HCMV 的唯一宿主。机体对 HCMV 的易感性取决于年龄、免疫功能状态、社会经济情况等因素。宫内未成熟胎儿最易感，可导致多种畸形，甚至死亡。年长儿童及青壮年，以隐性感染居多。而当宿主免疫力低下时，潜伏的病毒会活化而发病。艾滋病患者的 HCMV 感染发病率高。

【感染机制和免疫应答】

（一）感染机制

HCMV 主要是通过与细胞膜融合或经吞饮作用进入细胞，可见于各组织器官；HCMV 可能借淋巴细胞或单核细胞散播，在各种体液中发现。在健康人中，HCMV 在宿主体内呈潜隐状态，但在免疫受损、缺陷等情况下则可活化并复制，引起间质炎症或灶性坏死等病变，脑内可有坏死性肉芽肿及广泛钙化。在无症状者中，也常见 Th/Ts 细胞比例倒置、淋巴细胞亚群发生变化。从宫颈癌、前列腺癌、成纤维细胞癌等组织中发现 HCMV 序列和相应抗原成分，可能 HCMV 与致癌有关。

（二）免疫应答

1. 体液免疫应答 机体的体液免疫应答主要通过产生免疫球蛋白（Ig）来完成的。HCMV 原发感染后 16 周内均可检出 IgM 抗体，接着是 IgA 和 IgG 抗体。HCMV 的结构蛋白和一些非结构蛋白如 DNA 结合磷蛋白和即刻早期磷蛋白等均能引起较强的体液免疫应答。

2. 细胞免疫应答 HCMV 感染后机体的免疫功能下降，其免疫抑制与病毒在免疫细胞中的复制有关，HCMV 可在单核巨噬细胞（MΦ）、T 细胞、B 细胞中复制，造成淋巴细胞的多种免疫功能损害。机体的 NK 细胞、CTL 是抗 HCMV 的重要效应细胞，可裂解受感染细胞而致病毒感染流产。HCMV 感染可引起受染细胞表面的 MHC-Ⅰ类、Ⅱ类抗原表达下降，而造成 HCMV 的持续感染。

【临床表现】

（一）先天性感染

在婴儿中的表现轻重不一。轻者出生后数月始发现，重者表现为全身性巨细胞病毒感染，临床表现为黄疸伴肝脾肿大、瘀点状皮疹、小头畸形、运动障碍、脉络膜视网膜炎、血小板减少性紫癜、视神经萎缩和肺炎，大脑钙化亦可见到。合并肺炎所致的呼吸衰竭是致死的主要原因。

（二）围生期感染

大多数无症状，此种感染可能是由母体内潜在病毒激活所致，对早产儿和体弱儿危险性较大，以神经肌肉受损为主。

（三）后天获得性感染

儿童感染后多为无症状，正常成人多表现为隐性感染，或呈单核细胞增多症表现，与传染性单核细胞增多症相仿，偶尔有持续高热或伴有明显的肝炎症状以及全身淋巴结肿大。但肺炎、心肌炎、心包炎、神经炎和神经根炎、脑炎、无菌性脑膜炎、血小板减少性紫癜、溶血性贫血和视网膜炎等并发症较少见。

而对于免疫抑制患者来说，巨细胞病毒感染可无症状，亦可呈各种不同的临床表现。某些器官的感染如肺炎、肝炎、胃肠道溃疡、视网膜炎、大脑病变等，但在艾滋病患者中非常多见，其严重程度显然与 CD_4 淋巴细胞受抑制的程度相关。HCMV 感染可增加移植排斥，其发病率取决于免疫抑制的程度以及器官移植的种类。

笔记

【实验室检查】

(一) 血象检查

白细胞数升高、淋巴细胞增多，出现异形淋巴细胞，常占白细胞总数的10%以上。肝功能检查可示谷丙转氨酶(ALT)升高。

(二) 病毒分离

诊断HCMV感染，病毒分离是最直接的诊断方法，可从体液如：尿、泪、乳汁、唾液、精液及阴道或宫颈分泌物等，血成分和活检或尸检的各种组织中分离得到。故该法不适用于临床检测，主要用于科研。

(三) 抗体检测

较为广泛的使用检测技术可通过检测血清中的IgG和IgM抗HCMV，以间接证实体内HCMV的存在。IgG阳性说明过去有HCMV感染，若HCMV IgG滴度于病程中呈4倍以上升高，亦提示为急性感染。IgM一般在感染后10~14天检出，6~8周达高峰，12~16周消失，阳性则提示有活动性感染。IgM检测快速、方便，为目前临床常用的检测手段。

(四) 抗原检测

1. 早期抗原免疫荧光检查(DEAFF) 是在传统的细胞培养的基础上发展起来的早期快速诊断技术。

2. HCMV白细胞抗原血症试验 是在外周血白细胞中检测到HCMV抗原，称为HCMV抗原血症。活动性HCMV感染时，病毒抗原血症的水平高且变化快，而在潜伏性感染时不能检出或水平较低。HCMV-pp65抗原血症已被公认为HCMV活动性感染的重要标志。

(五) 核酸的检测

HCMV通常是隐性感染。少数有临床症状，但多数可长期带毒成为潜伏感染，无症状潜伏感染者也能检出HCMV DNA。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

婴幼儿患者的母亲于妊娠期有可疑巨细胞病毒感染史(表现为肝炎、肺炎、异常淋巴细胞增多等)；先天性畸形；新生儿黄疸延迟消退，肝、脾肿大，重度溶血性贫血；白细胞增多伴异常淋巴细胞增多；有颅内钙化、脑部症状而原因不明。

年长儿童及成人单核细胞增多而嗜异凝集试验阴性；发生间质性肺炎或原因不明的肝炎。

器官移植后接受免疫抑制治疗者以及艾滋病患者，发生间质性肺炎、肝炎均应考虑该病。

(二) 鉴别诊断

先天性巨细胞病毒感染应与弓形虫病、风疹、单纯疱疹及其他病毒、新生儿败血症等鉴别；后天获得性巨细胞病毒感染应与传染性单核细胞增多症、其他病毒所致的病毒性肝炎和肺炎等鉴别。

【预后】

取决于患者的年龄和免疫功能状态。一般成人和儿童感染巨细胞病毒后，病情常为自限性。

【并发症及后遗症】

HCMV宫内感染是导致流产、死胎以及先天性残障儿的一个重要原因。先天性HCMV感染严重时可累及多脏器，最严重的后果是中枢神经系统受累，可出现先天畸形，遗留不同程度的听力、视力减退、智力迟钝、行为异常、运动失调等躯体和精神发育障碍。

笔记

【治疗】

妊娠早期出现原发性 HCMV 感染时，应尽快终止妊娠。妊娠中、晚期感染者应进一步检查胎儿有无畸形而采取相应措施。

对于有临床症状或先天性 HCMV 感染者可进行抗病毒治疗。进行免疫抑制治疗的患者应定期监测 HCMV 激活情况，尽早进行抗病毒治疗。一般选用下列药物：

1. 更昔洛韦(ganciclovir) 是目前抗 HCMV 治疗的首选药物。对免疫抑制 HCMV 患者的治疗，有效率高达 80%。静脉给药，常用剂量为 5mg/kg，每天两次，疗程 14~21 天，免疫缺陷者疗程需更长。更昔洛韦的主要不良反应是肝功能损害，白细胞、血小板减少，静滴局部肿痛，皮疹、恶心、呕吐和头痛等。

2. 膦甲酸钠(foscarnet) 常用于不能耐受更昔洛韦或用更昔洛韦治疗无效的 HCMV 病患者的治疗。常用初始剂量为 60mg/kg，8 小时一次，2~3 周，维持剂量每天 90~120mg/kg，免疫缺陷者疗程需更长。主要不良反应为肾毒性、电解质紊乱、胃肠不适、恶心、头痛、乏力、贫血等。

已发现上述二药的耐药毒株，HCMV 可通过其编码蛋白激酶的 UL97 区 DNA 基因发生突变而对更昔洛韦产生耐药，通过其 DNA 聚合酶基因发生突变而对膦甲酸钠产生耐药。

3. 缬更昔洛韦(valganciclovir) 为更昔洛韦的前体，口服后迅速转化为更昔洛韦，用于治疗 AIDS 患者的 HCMV 视网膜炎，以及预防高危移植受体的 HCMV 病。

4. 阿昔洛韦(acyclovir) 是一种抑制疱疹病毒的广谱抗病毒药物。由于 HCMV 缺乏病毒特异性胸腺嘧啶核苷激酶，因而该药对治疗 HCMV 病无效，但能减少器官移植后症状 HCMV 病的发生率。

5. HCMV 特异性免疫球蛋白 用高效价 HCMV 特异性免疫球蛋白可中和 HCMV，阻止其细胞毒性 T 细胞效应，从而减轻组织损害有关。对病情危重的 HCMV 病患者采用。

【预防】

鉴于 HCMV 感染广泛，传播途径不易控制，且缺乏特别有效的治疗药物，因此积极预防十分重要。目前疫苗已经研制出来，但尚在观察试用中。

（马伟杭）

参考文献

1. 马亦林．传染病学．第 5 版．上海：科学技术出版社，2011.

2. Ma Y. Human CMV transcripts: an overview. Future microbiol, 2012, 7(5): 577-593.

3. Griffiths PD. Burden of disease associated with human cytomegalovirus and prospects for elimination by universal immunisation. Lancet infect dis, 2012, 12(10): 790-798.

4. Andrews PA. Summary of the British transplantation society guidelines for the prevention and management of CMV disease after solid organ transplantation. Transplantation, 2011, 92(11): 1181-1187.

5. Griffiths PD. Cytomegalovirus glycoprotein-B vaccine with MF59 adjuvant in transplant recipients: a phase 2 randomised placebo-controlled trial. Lancet, 2011, 377(9773): 1256-1263.

第十三节 狂 犬 病

笔记

狂犬病(rabies)又名恐水症(hydrophobia)，是由狂犬病毒(*rabies virus*)引起的一种侵犯中枢

神经系统为主的急性人兽共患传染病。狂犬病毒通常由病兽通过唾液以咬伤方式传给人。临床表现为特有的恐水、怕风、恐惧不安、咽肌痉挛、进行性瘫痪等。迄今为止，一旦发病，病死率达 100%。

【病原学】

狂犬病毒属弹状病毒科(*Rhabdoviridae*)拉沙病毒属(*Lyssavirus*)，形似子弹，大小大约 75nm × 180nm，病毒中心为单股负链RNA，外面为核衣壳和含脂蛋白及糖蛋白的包膜。病毒易为紫外线、苯扎溴铵(新洁尔灭)、碘酒、高锰酸钾、乙醇、甲醛等灭活，加热 100℃，2 分钟可灭活。病毒可接种于鸡胚、鼠脑等，也可在地鼠肾细胞、人二倍体细胞培养中增殖、传代。从患者或患病动物直接分离得到的病毒称为野毒株(wild virus)或街毒株(street strain)，致病力强，能在唾液腺中繁殖。街毒株在动物脑内传代 50 代后其毒力减弱，对人和犬失去致病力，但仍然保持其免疫原性，可供制备疫苗，称为固定毒株(fixed strain)。

狂犬病毒含 5 个结构基因，为 G、N、L、P 和 M 基因，分别编码糖蛋白、核蛋白、转录酶大蛋白、磷蛋白和基质蛋白。糖蛋白能与乙酰胆碱受体结合，决定了狂犬病毒的嗜神经性；能刺激抗体产生保护性免疫反应。核蛋白是荧光免疫法检测的靶抗原，有助于临床诊断。

【流行病学】

(一) 传染源

带狂犬病毒的动物是本病的传染源，我国狂犬病的主要传染源是病犬，其次为猫、猪、牛、马等家畜。在发达国家地区由于对流浪狗控制及对家养狗的强制免疫，蝙蝠、浣熊、臭鼬、狼、狐狸等野生动物成为主要传染源。

一般来说，狂犬患者不是传染源，不形成人与人之间的传染，因其唾液中所含病毒量较少。一些貌似健康的犬或其他动物的唾液中也可带病毒，也能传播狂犬病。

(二) 传播途径

病毒主要通过咬伤传播，也可由带病毒犬的唾液，经各种伤口和抓伤、舔伤的黏膜和皮肤入侵，少数可在宰杀病犬、剥皮、切割等过程中被感染。蝙蝠群居洞穴中的含病毒气溶胶也可经呼吸道传播。器官移植也可传播狂犬病。

(三) 易感人群

人群普遍易感，兽医与动物饲养员尤其易感。人被病犬咬伤后发病率为 15%~20%。被病兽咬伤后是否发病与下列因素有关：

1. 咬伤部位　头、面、颈、手指处被咬伤后发病机会多。
2. 咬伤的严重性　创口深而大者发病率高。
3. 局部处理情况　咬伤后迅速彻底清洗者发病机会较少。
4. 及时、全程、足量注射狂犬疫苗和免疫球蛋白者发病率低。
5. 被咬伤者免疫功能低下或免疫缺陷者发病机会多。

【发病机制与病理解剖】

狂犬病毒自皮肤或黏膜破损处入侵人体后，对神经组织有强大的亲和力，致病过程可分三阶段：

1. 组织内病毒小量增殖期　病毒先在伤口附近的肌细胞小量增殖，在局部可停留 3 天或更久，然后入侵人体近处的末梢神经。

2. 侵入中枢神经期　病毒以较快的速度沿神经的轴突向中枢神经作向心性扩展，至脊髓的背根神经节大量繁殖，入侵脊髓并很快到达脑部。主要侵犯脑干、小脑等处的神经细胞。

笔记

3. 向各器官扩散期 病毒从中枢神经向周围神经扩展，侵入各器官组织，尤以唾液腺、舌部味蕾、嗅神经上皮等处病毒量较多。

由于迷走、舌咽及舌下脑神经核受损，致吞咽肌及呼吸肌痉挛，出现恐水、吞咽和呼吸困难等症状。交感神经受累时出现唾液分泌和出汗增多。迷走神经节、交感神经节和心脏神经节受损时，可引起患者心血管功能紊乱或者猝死。

病理变化主要为急性弥漫性脑脊髓炎，以大脑基底面海马回和脑干部位（中脑、脑桥和延髓）及小脑损害最为明显。外观有充血、水肿、微小出血等。镜下脑实质有非特异的神经细胞变性与炎性细胞浸润。具有特征性的病变是嗜酸性包涵体，称内基小体（negri body），为狂犬病毒的集落，最常见于海马以及小脑浦肯野细胞（purkinje cell）中。该小体位于细胞质内，呈圆形或椭圆形，直径 3~10μm，染色后呈樱桃红色，具有诊断意义。

【临床表现】

潜伏期长短不一，大多在 3 个月内发病，潜伏期可长达 10 年以上，潜伏期长短与年龄、伤口部位、伤口深浅、入侵病毒数量和毒力等因素相关。典型临床经过分为以下 3 期：

（一）前驱期

常有低热、倦怠、头痛、恶心、全身不适，继而恐惧不安，烦躁失眠，对声、光、风等刺激敏感而有喉头紧缩感。具有诊断意义的早期症状是在愈合的伤口及其神经支配区有痒、痛、麻及蚁走等异样感觉，发生于 50%~80% 的病例。本期持续 2~4 天。

（二）兴奋期

表现为高度兴奋、恐惧不安、恐水、恐风。体温常升高（38~40℃甚至超过 40℃）。恐水为本病的特征，但不一定每例都有。典型患者虽渴极而不敢饮，见水、闻流水声、饮水或仅提及饮水时均可引起咽喉肌严重痉挛。外界多种刺激如风、光、声也可引起咽肌痉挛。常因声带痉挛伴声嘶、说话吐词不清，严重发作时可出现全身肌肉阵发性抽搐，因呼吸肌痉挛致呼吸困难和发绀。患者常出现流涎、多汗、心率快、血压增高等交感神经功能亢进表现。因同时有吞咽困难和过度流涎而出现“泡沫嘴”。患者神志多清晰，可出现精神失常、幻视、幻听等。本期大约 1~3 天。

（三）麻痹期

患者肌肉痉挛停止，进入全身弛缓性瘫痪，患者由安静进入昏迷状态。最后因呼吸、循环衰竭死亡。该期持续时间较短，一般 6~18 小时。

本病全程一般不超过 6 天。除上述狂躁型表现外，尚有以脊髓或延髓受损为主的麻痹型（静型）。该型患者无兴奋期和典型的恐水表现，常见高热、头痛、呕吐、腱反射消失、肢体软弱无力，共济失调和大、小便失禁，呈横断性脊髓炎或上行性麻痹等症状，最终因全身弛缓性瘫痪死亡。

【实验室检查】

（一）血、尿常规及脑脊液

外周血白细胞总数轻至中度增多，中性粒细胞一般占 80% 以上。尿常规可发现轻度蛋白尿，偶有透明管型。脑脊液压力稍增高，细胞数轻度增高，一般不超过 200×10^6/L，以淋巴细胞为主，蛋白轻度增高，糖及氯化物正常。

（二）病原学检查

1. 抗原检查 可取患者的脑脊液或唾液直接涂片、角膜印片或咬伤部位皮肤组织或脑组织通过免疫荧光法检测抗原，阳性率可达 98%。此外，还可使用快速狂犬病酶联免疫吸附法检测抗原。

2. 病毒分离 取患者的唾液、脑脊液、皮肤或脑组织进行细胞培养或用乳小白鼠接种法分离病毒。

笔记

3. 内基小体检查　动物或死者的脑组织作切片染色，镜检找内基小体，阳性率为70%~80%。

4. 核酸测定　取新鲜唾液和皮肤活检组织行反转录-聚合酶链反应（RT-PCR）法测定狂犬病毒RNA。

（三）抗体检查

存活1周以上者做血清中和试验或补体结合试验检测抗体、效价上升者有诊断意义。此外，中和抗体还是评价疫苗免疫力的指标。国内多采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测血清中特异性抗体，该抗体仅在疾病晚期出现。

【并发症】

可并发肺炎、气胸、纵隔气肿、心律失常、心功能衰竭、动静脉栓塞、上消化道出血、急性肾衰竭等。

【诊断】

依据有被狂犬或病兽咬伤或抓伤史。出现典型症状如恐水、怕风、咽喉痉挛，或怕光、怕声、多汗、流涎和咬伤处出现麻木、感觉异常等即可作出临床诊断。确诊有赖于检查病毒抗原，病毒核酸或尸检脑组织中的内基小体。

【鉴别诊断】

本病需与破伤风、病毒性脑膜脑炎、脊髓灰质炎等鉴别。

【预后】

狂犬病是所有传染病中最凶险的病毒性疾病，一旦发病，病死率达100%。

【治疗】

狂犬病发病以后以对症支持等综合治疗为主。

（一）隔离患者

单室严格隔离患者，防止唾液污染，尽量保持患者安静，减少光、风、声等刺激。

（二）对症治疗

对症治疗包括加强监护，镇静，解除痉挛，给氧，必要时气管切开，纠正酸中毒，补液，维持水、电解质平衡，纠正心律失常，稳定血压，出现脑水肿时给予脱水剂等。

（三）抗病毒治疗

临床曾应用α-干扰素、阿糖腺苷、大剂量人抗狂犬病免疫球蛋白治疗，均未获成功。还需进一步研究有效的抗病毒治疗药物。

【预防】

（一）管理传染源

以犬的管理为主。捕杀野犬，管理和免疫家犬，并实行进出口动物检疫等措施。病死动物应予焚毁或深埋处理。

（二）伤口处理

应用20%肥皂水或0.1%苯扎溴铵（新洁尔灭）彻底冲洗伤口至少半小时，力求去除狗涎，挤出污血。彻底冲洗后用2%碘酒或75%酒精涂擦伤口，伤口一般不予缝合或包扎，以便排血引流。如有抗狂犬病免疫球蛋白或免疫血清，则应在伤口底部和周围行局部浸润注射。此外，尚需注意预防破伤风及细菌感染。

笔记

(三) 预防接种

1. 疫苗接种 疫苗接种可用于暴露后预防,也可用于暴露前预防。我国为狂犬病流行地区,凡被犬咬伤者,或被其他可疑动物咬伤、抓伤者,或医务人员的皮肤破损处被狂犬病患者唾液沾污时均需作暴露后预防接种。暴露前预防主要用于高危人群,即兽医、山洞探险者,从事狂犬病毒研究人员和动物管理人员。世界卫生组织(world health organization,WHO)推荐使用的疫苗如下:

(1) 人二倍体细胞疫苗,价格昂贵。

(2) 原代细胞培养疫苗,包括地鼠肾细胞疫苗、狗肾细胞疫苗和鸡胚细胞疫苗等。

(3) 传代细胞系疫苗,包括 Vero 细胞(非洲绿猴肾传代细胞)疫苗和 BHK 细胞(Baby Hamster Kidney cell,幼仓鼠肾细胞)疫苗。

我国批准的有地鼠肾细胞疫苗、鸡胚细胞疫苗和 Vero 细胞疫苗,暴露前预防:接种 3 次,每次 1ml,肌内注射,于 0、7、28 天进行;1~3 年加强注射一次。暴露后预防:接种 5 次,每次 2ml,肌内注射,于 0、3、7、14 和 28 天完成,如严重咬伤,可全程注射 10 针,于当天至第 6 天每天一针,随后于 10、14、30、90 天各注射一针。部分 Vero 细胞疫苗可应用 2-1-1 免疫程序:于 0 天在左右上臂三角肌肌内各注射一剂(共两剂),幼儿可在左右大腿前外侧区肌内各注射一剂(共两剂),7 天、21 天各注射本疫苗 1 剂,全程免疫共注射 4 剂,儿童用量相同。对下列情形之一的建议首剂狂犬病疫苗剂量加倍给予:①注射疫苗前 1 个月内注射过免疫球蛋白或抗血清者。②先天性或获得性免疫缺陷患者。③接受免疫抑制剂(包括抗疟疾药物)治疗的患者。④老年人及患慢性病者。⑤暴露后 48 小时或更长时间后才注射狂犬病疫苗的人员。

2. 免疫球蛋白注射 常用的制品有人抗狂犬病毒免疫球蛋白(human anti-rabies immunoglobulin, HRIG)和抗狂犬病马血清两种,以人抗狂犬病免疫球蛋白为佳。抗狂犬病马血清使用前应做皮肤过敏试验。

(宁 琴)

参考文献

1. 斯崇文. 感染病学. 北京:人民卫生出版社,2004.
2. 陈灏珠. 实用内科学. 第 11 版. 北京:人民卫生出版社,2005.
3. 杨绍基. 传染病学. 北京:人民卫生出版社,2005.
4. 杨绍基,任红. 传染病学. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008.
5. 全国狂犬病监测方案(试行)(2005 年 7 月 26 日). http://www.chinacdc.cn.

第十四节 艾 滋 病

艾滋病是获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome,AIDS)的简称,系由人免疫缺陷病毒(*Human immunodeficiency virus*,*HIV*)引起的慢性传染病。本病主要经性接触、血液及母婴传播。HIV 主要侵犯、破坏 $CD4^+$ T 淋巴细胞($CD4^+$ T lymphocytes),导致机体免疫细胞和(或)功能受损乃至缺陷,最终并发各种严重机会性感染(opportunistic infection)和肿瘤。具有传播迅速、发病缓慢、病死率高的特点。

【病原学】

HIV 为单链 RNA 病毒,属于反转录病毒科(*Retroviridae*),慢病毒属(*Lentivirus*)中的人类慢病毒组。HIV 为直径约 100~120nm 的球形颗粒,由核心和包膜两部分组成,核心包括两条正链

笔记

RNA(与核心蛋白P7结合在一起),病毒复制所需的酶类,主要有反转录酶(RT,P51/P66),整合酶(INT,P32)和蛋白酶(PI,P10)、RNA酶H,互补DNA(cDNA)、病毒蛋白R(virion protein R,VPR)。核心蛋白P24、蛋白P6及P9等将上述成分包裹其中,膜与核心之间的基质由基质蛋白P17组成。病毒的最外层为类脂包膜,其中嵌有gp120(外膜糖蛋白)和gp41(跨膜糖蛋白),还包含多种宿主蛋白,其中MHC Ⅱ类抗原和跨膜蛋白(transmembrane protein)gp41与HIV感染进入宿主细胞密切相关(图2-5)。HIV既嗜淋巴细胞,又嗜神经细胞,主要感染$CD4^+T$细胞以及单核-吞噬细胞、B淋巴细胞(B细胞)、小神经胶质细胞和骨髓干细胞等。

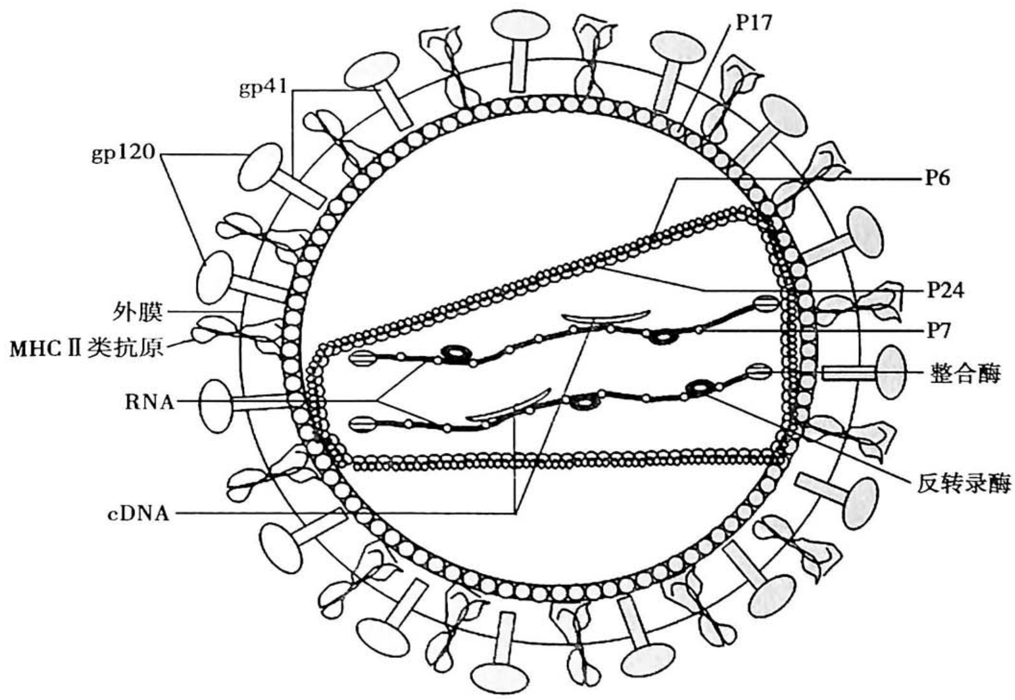


图2-5 HIV结构示意图

根据HIV基因的差异,目前可将HIV分为HIV-1型和HIV-2型。包括我国在内,全球流行的主要毒株是HIV-1。HIV-2主要局限于西部非洲和西欧,北美也有少量报告,传染性和致病性均较低。HIV-1和HIV-2的氨基酸序列同源性约40%~60%。

HIV是一种变异型很强的病毒,尤以env基因变异率最高,根据env基因核酸序列差异性,HIV-1分为3个亚型组13个亚型。其中M亚型组包括A、B、C、D、E、F、G、H、I、J和K共11个亚型,N亚型组只有N亚型,O亚型组只有O亚型,各亚型env基因核酸序列差异性平均为30%。HIV-2至少有A、B、C、D、E、F、G 7个亚型,我国以HIV-1为主要流行株。已发现的有A、B(欧美B)、B'(泰国B)、C、D、E、F和G 8个亚型,还有不同的流行重组型。1999年起在部分地区发现并证实我国有少数HIV-2型感染者。

HIV发生变异的主要原因包括反转录酶无校正功能而导致的随机变异、宿主的免疫选择压力、不同病毒之间及病毒与宿主之间的基因重组以及药物选择的压力,其中不规范的抗病毒治疗是导致耐药变异的重要原因。HIV变异株在细胞亲和性、复制效率、免疫逃逸、临床表现等方面均有明显变化。及时发现并鉴定HIV各种亚型对于追踪流行趋势、及时作出诊断、开发诊断试剂和新药研制、疫苗开发均具有重要意义。

HIV-1基因组长9181bp,HIV-2基因组长10 359bp。HIV基因除包括两端长末端重复序列(LTR)外,中间有9个开放性读框(ORF),包括组抗原基因(group specific antigen gene,gag)、多聚酶(polymerase,pol)基因、包膜蛋白(envelop,env)基因三个结构基因;反式激活(transactivator,tat)基因、病毒蛋白调节因子(regulator of virion proteins,rev)基因两个调节基因;病毒颗粒感染

笔记

因子(virion infectivity factor,vif)基因、负调节因子(negative regulatory factor,nrf)基因、病毒蛋白R(virion protein R,vrp)基因、HIV-1病毒蛋白U(virion protein U,vpu)基因4个辅助基因;HIV-2无VPU基因,但有VPX(virion protein X,vpx)基因。HIV基因与编码的病毒蛋白及其功能见表2-3。

表2-3 HIV基因与编码的病毒蛋白及其功能

基 因	编码的蛋白及其功能
组抗原基因(gag)	其编码的核心蛋白前体P55裂解后为成熟P24、P17、P9和P6
多聚酶(pol)基因	编码RNA酶H、反转录酶和整合酶,即P66、P51、P32
包膜蛋白(env)基因	编码分子量为88kD的蛋白质,糖基化后成为包膜蛋白前体gp160,成熟裂解成gp120和跨膜蛋白gp41
反式激活(tat)基因	能反式激活HIV末端重复序列启动的基因表达,增强其他基因表达能力,对HIV复制有重要作用
病毒蛋白调节因子(rev)基因	能增加gag和env基因表达
病毒颗粒感染因子(vif)基因	编码的蛋白质在其他细胞因子协同下促进HIV细胞内复制
负调节因子(nrf)基因	编码的蛋白质有抑制HIV增殖作用
病毒蛋白R(vpr)基因	编码的R蛋白能使HIV在吞噬细胞中增殖
HIV-1病毒蛋白U(vpu)基因	促进HIV-1从细胞膜上释放
HIV-2病毒蛋白X(vpx)基因	编码的X蛋白是HIV-2在淋巴细胞和吞噬细胞增殖、促进病毒颗粒形成的必需物质

HIV对外界抵抗力低。对热敏感,56℃ 30分钟能使HIV在体外对人的T淋巴细胞失去感染性,但不能完全灭活血清中的HIV;100℃ 20分钟可将HIV完全灭活。能被75%乙醇、0.2%次氯酸钠及含氯石灰灭活。0.1%甲醛、紫外线和γ射线均不能灭活HIV。HIV侵入人体可刺激产生抗体,但并非中和抗体,血清同时存在抗体和病毒时仍有传染性。

【流行病学】

(一)传染源

HIV感染者和艾滋病患者是本病唯一的传染源。无症状而血清HIV抗体阳性的HIV感染者是具有重要意义的传染源,血清病毒阳性而HIV抗体阴性的窗口期(window phase,window period)感染者亦是重要的传染源,窗口期通常为2~6周。

(二)传播途径

目前公认的传染途径主要是性接触、血液接触和母婴传播。

1. 性接触传播 HIV存在于血液、精液和阴道分泌物中,唾液、眼泪和乳汁等体液也含HIV。性接触传播是主要的传播途径(包括同性、异性和双性性接触)。性接触摩擦所致细微破损即可侵入机体致病。精液含HIV量(100万~1000万个/ml)远高于阴道分泌物,男传女的概率高于女传男2~3倍,但在性传播疾病(sexually transmitted disease,STD)高发区,两者无显著差别。与发病率有关的因素包括性伴数量、性伴的感染阶段、性交方式和性交保护措施等。

2. 血液接触传播 共用针具静脉吸毒,输入被HIV污染的血液或血制品以及介入性医疗操作等均可受感染。

3. 母婴传播 感染HIV的孕妇可经胎盘将病毒传给胎儿,也可经产道及产后血性分泌物、哺乳等传给婴儿。目前认为HIV阳性孕妇约11%~60%会发生母婴传播。

4. 其他 接受HIV感染者的器官移植、人工授精或污染的器械等,医务人员被HIV污染的针头刺伤或破损皮肤受污染也可受染。目前无证据表明可经食物、水、昆虫或生活接触传播。

笔记

(三) 易感人群

人群普遍易感，15~49 岁发病者占 80%。儿童和妇女感染率逐年上升。高危人群为男性同性恋、静脉药物依赖者、性乱者、血友病、多次接受输血或血制品者。

(四) 流行状况

联合国艾滋病规划署新近公布的统计数字显示，截至 2011 年底，全球估计共有 3400 万名艾滋病病毒感染者。全球 15~49 岁人群约 0.8% 感染 HIV。新发感染者总体呈下降趋势，2011 年全球新增艾滋病病毒感染者 250 万，HIV 感染相关的死亡人数约为 170 万。次撒哈拉非洲地区仍是艾滋病病毒感染者最多的地区。感染率为 4.9%，感染者占全球艾滋病病毒感染总数的 69%。其次为加勒比、东欧和中亚地区，HIV 感染流行率为 1%。

联合国艾滋病规划署中国办事处的数据显示，中国的艾滋病病毒总体感染率维持在低水平，估计为 0.058%(0.046%~0.070%)。截至 2011 年底，估计共有 78 万名成人和儿童艾滋病病毒感染者，其中包括 2011 年内 4.8 万名新发感染者。在估计的 78 万名艾滋病病毒感染者中，约有 15.4 万名艾滋患者。2011 年约有 2.8 万例艾滋病相关死亡。78 万名艾滋病病毒感染者中，63.9% 是经性途径传播感染，包括 46.5% 的异性性传播和 17.4% 的同性性传播。28.4% 是经注射使用毒品感染；6.6% 是经受污染的血液感染；以及 1.1% 经母婴传播感染。

在 2011 年估计的 4.8 万例新发感染中，81.6% 是经由性途径传播感染，包括 52.2% 的异性性传播和 29.4% 的同性性传播。18% 是经注射使用毒品感染，0.4% 经母婴传播感染，感染者中 28.6% 为女性。

我国 HIV 流行态势为感染率持续下降，综合防治显示出效果；传播途径以性接触传播为主，其次为注射吸毒，经性接触途径感染艾滋病病毒人数明显增加，疫情正在从高危人群向一般人群扩散。必须针对流行的新趋势，针对性地抓住防控工作的重点。

【发病机制与病理解剖】

(一) 发病机制

HIV 主要侵犯人体免疫系统，包括 $CD4^+T$ 淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞，主要表现为 $CD4^+T$ 淋巴细胞数量不断减少，导致免疫功能缺陷。引起各种机会性感染和肿瘤的发生。

1. 病毒动力学 HIV 进入人体后，24~48 小时内到达局部淋巴结，5 天左右在外周血中可以检测到病毒成分。继而产生病毒血症，导致以 $CD4^+T$ 淋巴细胞数量短期内一过性迅速减少为特征的急性感染。大多数感染者未经特殊治疗 $CD4^+T$ 淋巴细胞可自行恢复至正常或接近正常水平。但病毒并未被清除，形成慢性感染。慢性感染包括无症状感染期和有症状感染期。无症状感染期持续时间变化较大，从数月到数十年不等。

2. HIV 感染与复制 HIV 需借助于易感细胞表面的受体进入细胞，HIV-1 的 gp120 首先与第一受体(CD4)结合，然后与第二受体(嗜淋巴细胞受体 CXCR4，和趋化因子受体 CCR5)结合，根据 HIV 与第二受体结合的特性，HIV 可分为 R5 和 X4 毒株。R5 毒株只利用 CCR5 受体，而 X4 毒株可同时利用 CCR5、CXCR4 和 CCR3 受体。HIV 和受体结合后，gp120 构象改变与 gp41 分离，与宿主细胞膜融合进入细胞。在反转录酶作用下 HIV RNA 链反转录成负链 DNA。在胞核内 DNAP 作用下复制成双链 DNA。后者部分存留于胞质，部分作为前病毒(provirus)。新形成的双链 DNA 整合于宿主染色体。潜伏 2~10 年后，前病毒可被激活，转录和翻译成新 HIV RNA 和病毒蛋白质，在细胞膜装配成新 HIV 后芽生释出。HIV 感染宿主免疫细胞后以每天产生 10^9~10^{10} 颗粒的速度繁殖，并直接使 $CD4^+T$ 细胞溶解破坏。病毒复制产生的中间产物及 gp120、vpr 等可诱导细胞凋亡。芽生释出后可再感染并破坏其他细胞。

3. $CD4^+T$ 淋巴细胞数量减少和功能障碍

(1) HIV 病毒对受感染细胞溶解破坏和诱导细胞凋亡直接损伤；gp120 与未感染 HIV 的

笔记

$CD4^+T$ 细胞结合成为靶细胞被 $CD8^+$ 细胞毒性 T 细胞（CTL）介导的细胞毒作用及抗体依赖性细胞毒（ADCC）作用攻击而造成免疫损伤破坏，致 $CD4^+T$ 细胞减少；HIV 可感染骨髓干细胞，使 $CD4^+T$ 细胞产生减少。

(2) $CD4^+T$ 淋巴细胞的极化群 Th1/Th2 失衡：Th2 呈极化优势，而抗病毒免疫应答弱化，抗原呈递功能受损、IL-2 产生减少和对抗原反应活化能力丧失，使 HIV/AIDS 易发生各种感染。

4. 单核 - 吞噬细胞（MP）功能异常 MP 表面也有 CD4 分子，也可被 HIV 感染。吞噬细胞有对抗 HIV 感染所致细胞病变作用，但部分 MP 功能异常，抗 HIV 和其他病原体感染能力下降。HIV 感染后，诱导产生一种与 NF-κB 核因子抗原性相结合因子，防止细胞凋亡，使 HIV 在 MP 中持续复制而成为病毒贮存场所，并可携带 HIV 透过血脑脊液屏障，引起中枢神经系统感染。

5. B 细胞功能异常 B 淋巴细胞表面低水平 CD4 分子表达，可被 HIV 感染。感染 HIV 的 B 细胞功能异常，出现多克隆化，循环免疫复合物和外周血 B 淋巴细胞增高，对新抗原刺激反应降低等。

6. 自然杀伤细胞（NK 细胞）异常 HIV 感染者早期即有 NK 细胞数量减少。可因细胞因子产生障碍或 HIV 通过 gp41 直接抑制 NK 细胞的监视功能，使 HIV 感染者易出现肿瘤细胞。

7. 异常免疫激活 HIV 感染后，免疫系统可出现异常激活 $CD4^+$、$CD8^+T$ 细胞表达 CD69、CD38 和 HLA-DR 等免疫激活标志物水平的异常升高，且与 HIV 血浆病毒载量有良好的相关性，随着疾病的进展，细胞激活水平也不断升高。

（二）病理解剖

AIDS 的病理特点是组织炎症反应少，机会性感染病原体多。病变主要在淋巴结和胸腺等免疫器官。淋巴结病变可以为反应性，如滤泡增生性淋巴结肿；也可以是肿瘤性病变，如卡波西肉瘤（Kaposi sarcoma，KS）及非霍奇金淋巴瘤、伯基特（Burkitt）淋巴瘤等。胸腺可萎缩、退行性或炎性病变。中枢神经系统有神经胶质细胞灶性坏死、血管周围炎及脱髓鞘等。

【临床表现】

（一）临床分期

潜伏期平均 9 年，可短至数月，长达 15 年。从初始感染 HIV 到终末期，是一个较为漫长的复杂过程，在全程的不同阶段，与 HIV 相关的临床表现呈多种多样，根据我国有关艾滋病的诊疗标准和指南，将艾滋病分为急性期、无症状期和艾滋病期。

1. 急性期（primary infection） 通常发生在初次感染 HIV 的 2~4 周左右，部分感染者出现 HIV 病毒血症和免疫系统急性损伤所产生的临床症状。大多数患者临床症状轻微，持续 1~3 周后缓解。临床表现以发热最为常见，可伴有全身不适、头痛、盗汗、恶心、呕吐、腹泻、咽痛、肌痛、关节痛、皮疹、淋巴结肿大以及神经系统症状等。此期血清可检出 HIV RNA 及 P24 抗原。而 HIV 抗体则在感染后数周才出现。$CD4^+T$ 淋巴细胞计数一过性减少，同时 CD4/CD8 比例倒置，部分患者可有轻度白细胞和（或）血小板减少及肝功能异常。

2. 无症状期（asymptomatic Infection） 可从急性期进入此期，或无明显的急性期症状而直接进入此期。此期持续时间一般为 6~8 年，其时间长短与感染病毒的数量、病毒型别、感染途径、机体免疫转矿的个体差异、营养、卫生条件及生活习惯等因素有关。此期由于 HIV 在感染者体内不断复制，免疫系统受损，$CD4^+T$ 淋巴细胞计数逐渐下降，此期具有传染性。

3. 艾滋病期 为感染 HIV 后的最终阶段。患者 $CD4^+T$ 淋巴细胞计数明显下降，多少于 $200/mm^3$，HIV 血浆病毒载量明显升高。此期主要的临床表现为 HIV 相关症状、各种机会性感染及肿瘤。

(1) HIV 相关症状：主要表现为持续 1 个月以上的发热、盗汗、腹泻；体重减轻 10% 以上。部

笔记

分患者表现为神经精神症状，如记忆力减退、精神淡漠、性格改变、头痛、癫痫及痴呆等。另外还可出现持续性全身淋巴结肿大，其特点为：

1）除腹股沟以外有两个或两个以上部位的淋巴结肿大。

2）淋巴结直径≥1cm，无压痛，无粘连。

3）持续时间3个月以上。

（2）各种机会性感染及肿瘤

1）呼吸系统：人肺孢子菌（*pneumocystis jiroveci*）引起的肺孢子菌肺炎（pneumocystis pneumonia，PCP），表现为慢性咳嗽、发热、发绀、血氧分压降低，少有肺部啰音。胸部X线显示间质性肺炎。六甲烯四胺银染色印片或改良亚甲蓝对痰或气管灌洗液染色可快速检出肺孢子菌。CMV、MTB、鸟复合分枝杆菌（*Mycobacterium avium complex*，MAC）、念珠菌及隐球菌等常引起肺结核、复发性细菌、真菌性肺炎。卡波西肉瘤也常侵犯肺部。

2）中枢神经系统：新隐球菌脑膜炎、结核性脑膜炎、弓形虫脑病、各种病毒性脑膜脑炎。

3）消化系统：白色念珠菌食管炎、巨细胞病毒性食管炎、肠炎，沙门菌、痢疾杆菌、空肠弯曲菌及隐孢子虫性肠炎；表现为鹅口疮、食管炎或溃疡，吞咽疼痛、胸骨后烧灼感、腹泻、体重减轻，感染性肛周炎、直肠炎，粪检和内镜检查有助诊断；因隐孢子虫、肝炎病毒及CMV感染致血清转氨酶升高。偶可有胆囊机会性感染和肿瘤等。

4）口腔：鹅口疮、舌毛状白斑、复发性口腔溃疡、牙龈炎等。

5）皮肤：带状疱疹、传染性软疣、尖锐湿疣、真菌性皮炎和甲癣。

6）眼部：CMV视网膜脉络膜炎和弓形虫性视网膜炎，表现为眼底絮状白斑。眼睑、眼板腺、泪腺、结膜及虹膜等常受卡波西肉瘤侵犯。

7）肿瘤：恶性淋巴瘤、卡波西肉瘤等。卡波西肉瘤侵犯下肢皮肤和口腔黏膜，可出现紫红色或深蓝色浸润斑或结节，融合成片，表面溃疡并向四周扩散。这种恶性病变可出现于淋巴结和内脏。

【实验室检查】

（一）一般检查

白细胞、血红蛋白、红细胞及血小板均可有不同程度减少。尿蛋白常阳性。

（二）免疫学检查

1. $CD4^+T$淋巴细胞检测　HIV特异性侵犯$CD4^+T$淋巴细胞，$CD4^+T$淋巴细胞进行性减少，$CD4^+/CD8^+$比例倒置。采用流式细胞术检测$CD4^+T$淋巴细胞绝对数量，可以了解HIV感染者机体免疫状况和病情进展，确定疾病分期和治疗时机，判断治疗效果和临床合并症。

2. 其他　链激酶、植物血凝素等皮试常阴性。免疫球蛋白、β_2微球蛋白可升高。

（三）血生化检查

血生化检查可有血清转氨酶升高及肾功能异常等。

（四）病毒及特异性抗原和（或）抗体检测

1. 分离病毒　患者血浆、单核细胞和脑脊液可分离出HIV。因操作复杂，主要用于科研。

2. 抗体检测　HIV-1/HIV-2抗体检测是HIV感染诊断的金标准。经筛查试验（初筛和复检）确证试验两步。采用ELISA、化学发光法或免疫荧光法初筛/复检血清gp24及gp120抗体，灵敏度达99%。抗体初筛检测结果通常要经蛋白印迹（Western blot，WB）检测确认即确证试验。

3. 抗原检测　抗HIVp24抗原单克隆抗体制备试剂，用ELISA法测血清HIV p24抗原。有助于抗体产生窗口期和新生儿早期感染的诊断。

4. 病毒载量测定　病毒载量的测定可了解疾病进展、提供抗病毒治疗依据、评估治疗效果、

笔记

指导治疗方案调整以及为早期诊断提供参考。常用的方法有反转录 PCR、核酸序列依赖性扩增、分枝 DNA 信号放大系统和实时荧光定量 PCR 扩增。

5. 耐药检测 通过测定 HIV 基因型和表型的变异了解药物变异情况。目前国内外主要采用基因型检测。一般在抗病毒治疗病毒载量下降不理想或抗病毒治疗失败需要改变治疗方案时进行耐药检测。如条件允许也可以在抗病毒治疗开始前进行耐药检测，有助于选用合适的抗病毒药物。

6. 蛋白质芯片 近年蛋白芯片技术发展较快，能同时检测 HIV、HBV、HCV 联合感染者血中 HIV、HBV、HCV 核酸和相应的抗体，有较好的应用前景。

(五) 其他检查

X 线检查有助于了解肺并发肺孢子菌、真菌、结核杆菌感染及卡波西肉瘤等情况。痰、支气管分泌物或肺活检可找到肺孢子菌包囊、滋养体或真菌孢子。粪涂片可查见隐孢子虫。隐球菌脑膜炎者脑脊液可查见隐球菌。弓形虫、肝炎病毒及 CMV 感染可以 ELISA 法测相应的抗原或抗体。血或分泌物培养可确诊继发细菌感染。组织活检可确诊卡波西肉瘤或淋巴瘤等。

【诊断】

(一) 诊断原则

HIV/AIDS 的诊断应注意如下原则，需结合流行病学史（包括不安全性生活史、静脉注射毒品史、输入未经抗 HIV 抗体检测的血液或血液制品、HIV 抗体阳性者所生子女或职业暴露史等）、临床表现和实验室检查等进行综合分析，慎重作出诊断。诊断 HIV/AIDS 必须是经确证试验证实 HIV 抗体阳性，HIV RNA 和 P24 抗原的检测能缩短抗体“窗口期”和帮助早期诊断新生儿的 HIV 感染。

(二) 诊断标准

1. 急性期 患者近期内有流行病学史和临床表现，结合实验室 HIV 抗体由阴性转为阳性即可诊断，或仅实验室检查 HIV 抗体由阴性转为阳性即可诊断。

2. 无症状期 有流行病学史，结合 HIV 抗体阳性即可诊断，或仅实验室检查 HIV 抗体阳性即可诊断。

3. 艾滋病期 有流行病学史，实验室检查 HIV 抗体阳性，加之以下各项中的任何一项，即可诊断为艾滋病。

(1) 原因不明的持续不规则发热 1 个月以上，体温高于 38℃。

(2) 慢性腹泻 1 个月以上，次数 >3 次 / 天。

(3) 6 个月内体重下降 10% 以上。

(4) 反复发作的口腔白念珠菌感染。

(5) 反复发作的单纯疱疹病毒感染或带状疱疹感染。

(6) 肺孢子菌肺炎。

(7) 反复发生的细菌性肺炎。

(8) 活动性结核或非结核分枝杆菌病。

(9) 深部真菌感染。

(10) 中枢神经系统病变。

(11) 中青年人出现痴呆。

(12) 活动性巨细胞病毒感染。

(13) 弓形虫脑病。

(14) 青霉菌感染。

笔记

(15) 反复发生的败血症。

(16) 皮肤黏膜或内脏的卡波西肉瘤、淋巴瘤。

HIV 抗体阳性，虽无上述表现或症状，但 $CD4^{+}T$ 淋巴细胞数 <200/mm^3，也可诊断为艾滋病。

【鉴别诊断】

(一) 原发性 $CD4^{+}$ 淋巴细胞减少症(ICL)

少数 ICL 可并发严重机会性感染与 AIDS 相似，但无 HIV 感染流行病学资料，以及 HIV-Ⅰ和 HIV-Ⅱ病原学检测阴性可与 AIDS 区别。

(二) 继发性 $CD4^{+}$ 细胞减少

多见于肿瘤及自身免疫性疾病(autoimmune disease)经化学或免疫抑制治疗后，根据病史常可区别。

【预后】

AIDS 病死率很高。平均存活期 12~18 个月。同时合并卡波西肉瘤及肺孢子菌肺炎者病死率最高。病程 1 年病死率为 50%，3 年为 80%，5 年几乎全部死亡。合并乙型、丙型肝炎者，肝病进展加快，预后差。

【治疗】

(一) 高效抗反转录病毒治疗

抗反转录病毒治疗是针对病原体的特异治疗，目标是最大限度的抑制病毒复制，重建或维持免疫功能。降低病死率和 HIV 相关疾病的罹患率，提高患者的生活质量；减少免疫重建炎症反应综合征(immune reconstitution inflammation syndrome，IRIS)；减少艾滋病的传播，预防母婴传播。

目前国际上抗反转录病毒(anti-retroviral，ARV)有六类 30 余种(包括复合制剂)，分为核苷类反转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors，NRTIs)、非核苷类反转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors，NNRTIs)、蛋白酶抑制剂(protease inhibitor，PIs)、融合抑制剂(FIs)、整合酶抑制剂(raltegravir)和 CCR5 抑制剂(maraviroc)。国内的 ARV 药物目前有 NRTIs、NNRTIs、PIs 和整合酶抑制剂四类 12 种。鉴于仅用一种抗病毒药物易诱发 HIV 变异，产生耐药性，因而目前主张联合用药称为高效抗反转录病毒治疗(high active anti-retroviral therapy，HAART)。根据目前的 ARV 药物，可以组成 2NRTIs 为骨架的联合 NNRTI 或 PI 方案，每种方案都有其优缺点，如毒性、耐药性对以后治疗产生的影响、实用性和可行性等，需根据患者的具体情况来掌握。

HAART 治疗选用药物和组成方案须注意以下几点：①注意成人剂量和儿童\婴幼儿剂量的区别；②常见药物不良反应有头痛、恶心、呕吐、腹泻，毒副反应可能包括骨髓抑制、肝肾损害，糖、脂肪代谢异常应注意监测，避免产生严重后果；③注意药物配伍的禁忌和相互作用。

各类药物的特点如下：

1. NRTIs　选择性抑制 HIV 反转录酶，掺入正在延长的 DNA 链中，抑制 HIV 复制。常用下列几种：

(1) 叠氮胸苷(azidothymidine，AZT)：又名齐多夫定(zidovudine，ZDV)。成人每次 300mg，2 次 / 天。儿童 160mg/m^2 体表面积，3 次 / 天。新生儿 / 婴幼儿 2mg/kg，4 次 / 天。注意该药不能与 d4T 合用。

(2) 去羟肌苷(didanosine，DDI)：成人体重≥60kg 者，每次 200mg，2 次 / 天；体重 <60kg，每次

笔记

125mg，2 次 / 天。可诱发周围神经炎、腹泻、口腔炎或胰腺炎等。

(3) 拉米夫定(lamivudine，LAM)和司他夫定(stavudine，d4T)：拉米夫定又名 3TC(2′，3′-dideoxy-3′ thiacytidine)，用量为 150mg，2 次 / 天，与 AZT 合用有协同作用。d4T 成人用量为每次 30mg，2 次 / 天。

(4) 阿巴卡韦(abacavir，ABC)：成人 300mg/d，2 次 / 天，可抑制 HIV-1、HIV-2，对 AZT、LAM、DDI 和奈韦拉平(nevirapine，NVP)耐药病例也有效，与 AZT 联合有协同作用。HLA5701 阳性者，不推荐使用。

(5) 替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate，TDF)：成人每次 300mg，1 次 / 天与食物同服。

(6) 恩曲他滨(emtricitabine)：成人 0.2/ 次，1 次 / 天与食物同服。

(7) 齐多拉米双夫定(combivir)(AZT+3TC)：1 片 / 次，2 次 / 天。

(8) 阿巴卡韦双夫定(trizivir)(AZT+3TC+ABC)：1 片 / 次，2 次 / 天。

2. NNRTIs 主要作用于 HIV 反转录酶某位点使其失去活性。成人用法为：奈韦拉平(nevirapine，NVP)每次 200mg，2 次 / 天。依非韦伦(efavirenz，EFZ)每天 600mg，1 次 / 天。依曲韦林(etravirine，ETV)，每次 200mg，2 次 / 天，饭后服用。

3. 蛋白酶抑制剂(protease inhibitor，PI) 抑制蛋白酶即阻断 HIV 复制和成熟过程中必需的蛋白质合成。成人用量为：利托那韦(ritonavir，RTV)2 周内由每次 300mg，2 次 / 天，逐渐递增到每次 600mg，2 次 / 天。茚地那韦(indinavir，IDV)每次 800mg，3 次 / 天。洛匹那韦 / 利托那韦(kaletra)(洛匹那韦 lopinavir，LPV 与 RTV 的复合制剂，含 LPV 200mg，RTV 50mg)，成人 2 片 / 次，2 次 / 天。替拉那韦(tipranavir，TPV)，成人每次 500mg，2 次 / 天，同时服用 RTV200mg，2 次 / 天。地瑞那韦(daranavir，DRV)，成人每次 600mg，2 次 / 天，同时服用 RTV 200mg，2 次 / 天。

4. 整合酶抑制剂 拉替拉韦(raltegravir，RAV)每次 400mg，2 次 / 天。

5. 治疗时机

(1) 成人及青少年开始抗反转录病毒治疗的指征和时机：见表 2-4。

在开始 HAART 治疗前，如果患者存在严重的机会性感染和既往慢性疾病急性发作期，应控制病情待稳定后再进行治抗病毒治疗。

表 2-4 成人及青少年开始抗反转录病毒治疗的指征和时机

临床分期	$CD4^+$ 细胞计数(个 /mm^3)	推荐意见
急性感染期	无论 CD4 细胞计数为多少	建议治疗
无症状感染期	<350/μl，无论血浆病毒载量的值为多少	建议治疗
	≥350/μl，<500/μl	考虑治疗
艾滋病期	无论 CD4 细胞计数为多少	进行治疗

以下情况建议治疗：高病毒载量(>10^5cp/ml)，$CD4^+$ 细胞每年下降 >100/μl，心血管疾病高风险，合并活动性 HBV、HCV 感染，HIV 相关肾脏疾病和妊娠。

(2) 婴幼儿和儿童开始抗反转录病毒治疗的指征和时机：婴幼儿期，对于小于 18 个月婴儿体内有来自母体抗 HIV 抗体，应首先用 PCR 法检测 HIV DNA，阳性可早期诊断 HIV 感染，或 PCR 法，两次检测 HIV RNA 均阳性者，也可诊断为 HIV 感染。

由于婴幼儿病情进展要比大龄的儿童和成人快，对于 <12 个月龄的婴幼儿，可不考虑病毒载量、CD4 计数及是否伴有 AIDS 症状，建议治疗。12~35 个月的儿童，$CD4^+$T 淋巴细胞比例 <20% 或总数 <750/μl，建议治疗；36~59 个月儿童，$CD4^+$T 淋巴细胞比例 <15% 或总数 <350/μl，建议治疗；大于 5 岁的儿童，$CD4^+$T 淋巴细胞比例 <15% 或总数 <350/μl，建议治疗。

6. 治疗方案 成人及青少年初治患者推荐方案为 2 种 NRTIs+1 种 NNRTIs 或 2 种 NRTIs+1 种加强型 PIs(含利托纳韦)，基于我国的药物情况，推荐的一线治疗方案见表 2-5。

笔记

表 2-5　成人及青少年初治患者抗病毒治疗方案

一线推荐治疗方案	
TDF+3TC	+ 基于 NNRTI:EFV 或基于 PI:LPV/r 或其他:RAV 或 ETV
替代方案	
AZT+3TC	+NVP
D4T+3TC,6 个月后改为 AZT+3TC、ABC+3TC	

对于基线 $CD4^+T$ 淋巴细胞小于 250/μl 要尽量避免使用 NVP 的方案,合并 HCV 感染的患者要避免使用 NVP 的方案。

7. 特殊人群的抗病毒治疗

(1) 儿童:一线治疗方案为 AZT 或 d4T+3TC+EFV,适用于 3 岁以上或体重大于 10kg 能够吞服胶囊的儿童,3 岁以下或体重小于 10kg 的儿童可用 AZT 或 d4T+3TC+NVP。

(2) 哺乳期妇女:如进行母乳喂养则必须坚持抗病毒治疗。

(3) 合并结核分枝杆菌感染患者的:应避免同时开始抗病毒和抗结核治疗。目前倾向于在抗结核治疗两周后开始抗病毒治疗。

(4) 静脉药物依赖者:与普通患者相同,但应注意依从性和抗病毒药物与美沙酮之间的相互作用。

(5) 合并 HBV 感染者:治疗方案中应至少两种对 HBV 亦有抑制作用的药物。推荐拉米夫定联合替诺福韦。如需治疗 HBV 而 HIV 暂时不需要治疗时,宜采用对 HIV 无作用的药物如干扰素类或其他对 HIV 无作用的核苷类药物。因易导致 HIV 产生耐药,不宜单独使用拉米夫定。

(6) 合并 HCV 感染者:抗 HIV 的治疗方案避免使用 NVP。$CD4^+$ 细胞大于 350/μl 时,可先抗 HCV 治疗;若 $CD4^+$ 细胞小于 200/μl 时,考虑先进行抗 HIV 治疗,待免疫功能有所恢复时再进行抗 HCV 治疗;若 $CD4^+$ 细胞小于 200/μl,同时有肝炎活动(如丙氨酸转氨酶高于正常上限 2 倍以上)则可考虑先进行抗 HCV 治疗。

8. 抗病毒治疗监测　在抗病毒治疗过程中要定期进行临床评估和实验室检测,以评价治疗的效果,及时发现抗病毒药物的不良反应,以及病毒是否产生耐药性。必要时更换药物以取得抗病毒治疗的成功。

(1) 病毒学指标:大多数患者在抗病毒治疗 4 周内病毒载量应下降 1lg 以上。在治疗 3~6 个月后,病毒载量应达到低于检测水平。

(2) 免疫学指标:在抗病毒治疗 3 个月时,$CD4^+T$ 淋巴细胞增加 30%,或治疗 1 年后,$CD4^+T$ 淋巴细胞增加 100/μl,提示有效。

(二) 免疫重建

通过抗病毒治疗及其他医疗手段使 HIV 感染者受损的免疫功能恢复或接近正常称为免疫重建,这是 HIV/AIDS 治疗的重要目标之一。在免疫重建的过程中,患者可能会出现一组临床综合征,临床表现为发热、潜伏感染的出现或原有感染的加重或恶化,称为免疫重建炎症反应综合征(IRSI)。多种潜伏或活动的机会性感染在抗病毒治疗后均可发生 IRSI。IRSI 发生时,应继续进行抗病毒治疗,根据情况对出现的潜伏性感染进行针对性的病原治疗,症状严重者可短期使用糖皮质激素。

(三) 治疗机会性感染及肿瘤

1. 肺孢子菌肺炎　首选复方磺胺嘧唑(SMZ-TMP),轻、中度肺孢子菌肺炎患者口服 TMP 20mg/(kg·d),SMZ 100mg/(kg·d),分 3~4 次服用,疗程 2~3 周。重症患者可静脉用药,剂量和疗程与口服相同。

2. 其他真菌感染 口腔及食管真菌感染用克霉唑1.5g或酮康唑0.1g，2次/天；制霉菌素2.5万U涂抹黏膜病变处，每天4次；肺部念珠菌病等可用氟康唑或伊曲康唑（itraconazole）治疗；新型隐球菌脑膜炎用两性霉素B、氟胞嘧啶或氟康唑治疗等。

3. 病毒感染 全身性CMV、HSV、EBV感染及带状疱疹可用阿昔洛韦（acyclovir）7.5~10mg/kg，或更昔洛韦（ganciclovir）5mg，每天静脉滴注2次，疗程2~4周。

4. 弓形虫病 螺旋霉素或克林霉素0.6~1.2g/d，前两者常与乙胺嘧啶合用或交替应用。也可用SMZ/TMP，或磺胺嘧啶1g，4次/天，疗程4周。

5. 鸟型分枝杆菌感染 阿奇霉素600mg，1次/天；或克拉霉素500mg，2次/天；或乙胺丁醇每天15mg/kg，或利福布汀每天200~600mg、利福平每天600mg、环丙沙星0.5g，3次/天；氯法齐明0.1g，1次/天。疗程与抗结核相同。

6. 卡波西肉瘤 AZT与α-INF联合治疗，也可用博来霉素（bleomycin）10mg/m^2、长春新碱2mg/m^{2}和阿霉素20mg/m^{2}联合化疗等。

（四）对症支持

加强营养支持治疗，有条件可辅以心理治疗。

（五）预防性治疗

HIV感染而结核菌素试验阳性者服INH 4周。CD4细胞<0.2×10^9/L者药物预防肺孢子菌肺炎，如喷他脒300mg每月雾化吸入1次，或服SMZ/TMP。医务人员被污染针头刺伤或实验室意外，在2小时内开始康苄韦（300mg，2次/天）或d4T+DDI等治疗，疗程4~6周。

【预防】

（一）管理传染源

本病是《传染病防治法》管理的乙类传染病。发现HIV感染者应尽快（城镇于6小时内、农村于12小时内）向当地疾病预防控制中心（CDC）报告。高危人群普查HIV感染有助于发现传染源。隔离治疗患者，监控无症状HIV感染者。加强国境检疫。

（二）切断传播途径

加强艾滋病防治知识宣传教育。高危人群用避孕套，规范治疗性病。严格筛查血液及血制品，用一次性注射器。严格消毒患者用过的医疗器械，对职业暴露采取及时干预。对HIV感染的孕妇可采用产科干预（如终止妊娠、择期剖宫产等措施）加之抗病毒药物干预以及人工喂养措施。抗病毒药物干预孕产妇可用AZT加NVP方案、AZT加3TC方案或NVP方案，新生儿可采用一次性服用NVP方案以降低HIV母婴传播。注意个人卫生，不共用牙具、剃须刀等。

（三）保护易感人群

重组HIV-1gp120亚单疫苗或重组痘苗病毒表达的HIV包膜作为疫苗等均尚在研制中，包括核酸疫苗在内部分进入了Ⅱ/Ⅲ期试验研究阶段。

（韦 嘉）

参考文献

1. Mandell GL，Bennett JE，Dolin R. Principles and Practice of Infetious Disease. 7th ed. New York：Churchill Livingstone，2009.

2. 中华医学会感染病学分会艾滋病学组．艾滋病诊疗指南2011版．中华传染病杂志，2011，29（10）：629-640.

3. 马亦林，李兰娟．传染病学．第5版．上海：上海科学技术出版社，2011.

笔记

第十五节　传染性非典型肺炎

传染性非典型肺炎（infectious atypical pneumonia）又称严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome，SARS），是由 SARS 冠状病毒（SARS *Coronavirus*，SARS-CoV）引起的急性呼吸道传染病。主要通过短距离飞沫、接触患者呼吸道分泌物及密切接触传播。以发热、头痛、肌肉酸痛、乏力、干咳少痰、腹泻等为主要临床表现，严重者出现气促或呼吸窘迫。

本病是一种新的呼吸道传染病，2002 年 11 月首先在我国广东省发现，其临床表现与其他非典型性肺炎相似，但传染性强，故将其命名为传染性非典型肺炎。

【病原学】

SARS 冠状病毒很可能是一种来源于动物的病毒，由于生态环境的变化、人类与动物接触的增加及病毒的适应性改变，跨越种系屏障而传染给人类，并实现了人与人之间的传播。在狸猫、果子狸、家猫等动物中发现了类似 SARS-CoV 的病毒。果子狸与 SARS-CoV 的传播密切相关，但果子狸是否是 SARS-CoV 的自然储存宿主尚有待于进一步研究。SARS-CoV 的核苷酸序列与已知人类和动物冠状病毒序列的同源性差异较大，是一种新的冠状病毒，属于冠状病毒科（*Coronaviridae*），但是否为冠状病毒属（*Coronavirus*）中的成员尚未定论。SARS-CoV 是一种单股正链 RNA 病毒，基因组全长 29 206 个到 29 736 个核苷酸。基因组两侧为 5′ 和 3′ 端非编码区，中间为开放读码框架（ORF），编码膜蛋白（M）、突起蛋白（S）、核衣壳蛋白（N）等结构蛋白和 RNA 依赖的 RNA 聚合酶等非结构蛋白。

SARS-CoV 能在 Vero 细胞、狗肾细胞、人胚肾细胞、人胚肺细胞、人横纹肌肿瘤细胞等细胞系中培养繁殖。在 Vero 细胞中培养 5 天便可出现细胞病变，在细胞的粗面内质网和囊泡内、质膜表面、细胞外均可见病毒颗粒。电镜下病毒颗粒直径 80~140nm，周围有鼓锤状冠状突起，突起之间的间隙较宽，病毒外形呈日冕状。将 SARS 病毒接种于猴子，可出现与人类相同的临床表现和病理改变。

SARS 冠状病毒的抵抗力和稳定性要强于其他人类冠状病毒。在干燥塑料表面最长可活 4 天，尿液中至少 1 天，腹泻患者粪便中至少 4 天以上。在 4℃培养中存活 21 天，-80℃保存稳定性佳。56℃ 90 分钟或 75℃ 30 分钟可灭活病毒。SARS-CoV 对乙醚、氯仿、甲醛和紫外线等敏感。

SARS-CoV 特异性 IgM 抗体在起病后较早出现，在急性期或恢复早期达到高峰，约 3 个月后消失。IgG 抗体在起病后 2 周左右出现，在病程第 3 周即可达高滴度，12 个月后仍持续高效价。实验证明 IgG 抗体可以中和体外分离到的病毒颗粒，可能是保护性抗体。

【流行病学】

（一）传染源

患者是主要传染源。急性期患者体内病毒含量高，且症状明显，如打喷嚏、咳嗽等，容易经呼吸道分泌物排出病毒。少数患者腹泻，排泄物含有病毒。部分重型患者因为频繁咳嗽或需要气管插管、呼吸机辅助呼吸等，呼吸道分泌物多，传染性强。个别患者可造成数十人甚至上百人感染，被称为“超级传播者（super-spreader）”。

潜伏期患者传染性低或无传染性，作为传染源意义不大；康复患者无传染性；隐性感染者是否存在及其作为传染源的意义，迄今尚无足够的资料佐证。本病未发现慢性患者。

有研究表明从果子狸、狸猫、貉等动物体内可分离出与 SARS-CoV 基因序列高度同源的冠状病毒，提示这些动物可能是 SARS-CoV 的储存宿主和本病的传染源，但有待证实。

笔记

（二）传播途径

1. 呼吸道传播 短距离的飞沫传播是本病的主要传播途径。急性期患者咽拭子、痰标本中可以检测到SARS-CoV。病毒存在于患者的呼吸道黏液或纤毛上皮脱落细胞里，当患者咳嗽、打喷嚏或大声讲话时，飞沫直接被易感者吸入而发生感染。飞沫在空气中停留的时间短，移动的距离约2米，故仅造成近距离传播。气溶胶传播是另一种方式，易感者吸入悬浮在空气中含有SARS-CoV的气溶胶而感染。

2. 消化道传播 患者粪便中可检出病毒RNA，通过消化道传播可能是另一个传播途径。

3. 直接传播 通过直接接触患者的呼吸道分泌物、消化道排泄物或其他体液，或者间接接触被污染的物品，亦可导致感染。多个案例证实SARS可以通过实验室传播。实验室工作人员在处理或接触含SARS-CoV的标本时，未遵循严格的生物安全操作规程而感染。

4. 其他 患者粪便中的病毒污染了建筑物的污水排放系统和排气系统造成环境污染，可能造成局部流行。虽然患者有短暂的病毒血症，但SARS通过血液传播尚有争议。

（三）易感性和免疫力

人群普遍易感。发病者以青壮年居多，儿童和老人少见。男女比例约为1∶0.87。患者家庭成员和医务人员属高危人群。患病后可获得一定程度的免疫力，尚无再次发病的报告。

（四）流行特征

该病于2002年11月首先在我国广东佛山市被发现，2003年1月底开始在广州流行，2~3月达高峰。随后蔓延到山西、北京、内蒙古、天津及河北等地。2003年2月下旬开始在我国香港流行，并迅速波及越南、加拿大、新加坡、中国台湾等地。本次流行终止后，2003年8月卫生部公布，我国24个省、直辖市、自治区共266个县、市有本病病例报告，全国5327例，死亡349例。全球约32个国家和地区出现疫情，全球累计8422例，死亡916例。医务人员发病1725例，约占20%。本次流行后在新加坡，我国台湾、北京出现实验室感染病例。2004年初广东省报告4例SARS散发病例。

该次流行发生于冬末春初，有明显的家庭和医院聚集发病现象。社区发病以散发为主，偶见点状暴发流行。主要流行于人口密集的大都市，农村地区甚少发病。

【发病机制与病理解剖】

发病机制尚不清楚。发病早期可出现病毒血症。病理解剖和电子显微镜发现SARS-CoV对肺组织细胞和淋巴细胞有直接的侵犯作用。临床上发现，患者发病期间淋巴细胞减少，$CD4^+$和$CD8^+$的T淋巴细胞均明显下降。另外，临床上应用肾上腺皮质激素可以改善肺部炎症反应，减轻临床症状。因此，免疫损伤可能是本病发病的主要原因。

肺部的病理改变最为突出，双肺明显肿胀，镜下可见弥漫性肺泡病变，肺水肿及透明膜形成。病程3周后可见肺间质纤维化，造成肺泡纤维闭塞。显微镜下还可见小血管内微血栓和肺出血、散在的小叶性肺炎、肺泡上皮脱落、增生等病理改变。肺门淋巴结多充血、出血及淋巴组织减少。

【临床表现】

潜伏期1~16天，常见为3~5天。典型患者通常分为三期。

（一）早期

一般为病初的1~7天。起病急，以发热为首发症状，99.3%~100%的患者有发热，体温一般>38℃，偶有畏寒；可伴有头痛、关节肌肉酸痛、乏力等症状；部分患者可有干咳、胸疼、腹泻等症状；常无上呼吸道卡他症状。发病3~7天后出现下呼吸道症状，可有咳嗽，多为干咳、少痰，偶有血丝痰；可有胸闷，肺部体征不明显，部分患者可闻少许湿啰音，或有肺实变

体征。

(二) 进展期

病情于10~14天达到高峰，发热、乏力等感染中毒症状加重，并出现频繁咳嗽、气促和呼吸困难，略有活动则气喘、心悸、胸闷，肺实变体征进一步加重，被迫卧床休息。这个时期易发生呼吸道的继发性感染。少数患者(10%~15%)出现急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome，ARDS)而危及生命。

(三) 恢复期

病程进入2~3周后，发热渐退，其他症状与体征减轻乃至消失。肺部炎症改变的吸收和恢复较为缓慢，体温正常后仍需要2周左右才能完全吸收恢复正常。

轻型患者临床症状轻，病程短。重型患者病情重，进展快，易出现ARDS。儿童患者的病情较成人轻。孕妇患者，在妊娠的早期易导致流产，妊娠晚期孕妇的病死率增加。老年患者症状常不典型，例如不伴发热或同时合并细菌性肺炎等。有少数患者不以发热为首发症状，尤其是有近期手术史或有基础疾病的患者。

【实验室检查】

(一) 血常规

病程初期到中期白细胞计数正常或下降，淋巴细胞计数绝对值常减少，部分病例血小板减少。T淋巴细胞亚群中$CD3^+$、$CD4^+$及$CD8^+$T淋巴细胞均减少，尤以$CD4^+$亚群减低明显。疾病后期多能恢复正常。

(二) 血液生化检查

丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)及其同工酶等均有不同程度升高。血气分析可发现血氧饱和度降低。

(三) 血清学检查

常用酶联免疫吸附法(ELISA)和免疫荧光法(IFA)检测血清中的SARS-CoV抗体。这两种方法对IgG抗体检测的敏感性与特异性均超过90%，IFA法的特异性高于ELISA法。IgG抗体在起病后第1周检出率低或检测不到，第2周末检出率80%以上，第3周末95%以上，且效价持续升高，在病后第6个月仍保持高滴度。IgM抗体发病1周出现，在急性期和恢复早期达高峰，3个月后消失。另外，也可采用单克隆抗体技术检测样本中的SARS-CoV特异性抗原，可用于早期诊断，特异性与敏感性也超过90%。

(四) 分子生物学检测

以反转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测患者呼吸道分泌物、血液、粪便等标本中的SARS-CoV的RNA。

(五) 细胞培养分离病毒

将患者呼吸道分泌物、血液等标本接种到Vero细胞中进行培养，分离到病毒后用RT-PCR或免疫荧光法进行鉴定。

(六) 影像学检查

绝大多数患者在起病早期即有胸部X线检查异常，多呈斑片状或网状改变。起病初期常呈单灶改变，短期内病灶迅速增多，常累及双肺或单肺多叶。部分患者进展迅速，呈大片状阴影。双肺周边区域累及较为常见，而胸腔积液、空泡形成以及肺门淋巴结增大等表现则较少见。对于胸片无病变而临床又怀疑本病的患者，1~2天内要复查胸部X线检查。胸部CT检查可见局灶性实变，毛玻璃样改变最多见。肺部阴影吸收、消散较慢，阴影改变程度范围可与临床症状体征不相平行。

笔记

【并发症】

常见并发症包括肺部继发感染，肺间质改变，纵隔气肿、皮下气肿和气胸，胸膜病变，心肌病变，骨质缺血性改变等。

【诊断】

（一）流行病学资料

1. 与 SARS 患者有密切接触史，或属受传染的群体发病者之一或有明确传染他人的证据。

2. 发病前 2 周内曾到过或居住于报告有传染性非典型肺炎患者并出现继发感染疫情的区域。

（二）症状与体征

起病急，以发热为首发症状，体温一般 >38℃，偶有畏寒；可伴有头痛、关节酸痛、肌肉酸痛、乏力、腹泻；常无上呼吸道卡他症状；可有咳嗽，多为干咳、少痰，偶有血丝痰；可有胸闷，严重者出现呼吸加速、气促或明显呼吸窘迫。肺部体征不明显，部分患者可闻少许湿啰音或有肺实变体征。

（三）实验室检查

外周血白细胞计数一般不升高，或降低；常有淋巴细胞计数减少。

（四）胸部 X 线检查

肺部有不同程度的片状、斑片状浸润性阴影或呈网状改变，部分患者进展迅速，呈大片状阴影；常为多叶或双侧改变，阴影吸收消散较慢；肺部阴影与症状体征可不一致。若检查结果阴性，1~2 天后应予复查。若有条件，可安排胸部 CT 检查，有助于发现早期轻微病变或与心影及大血管影重合的病变。

（五）血清学检查

用 IFA 或 ELISA 法检测患者血清特异性抗体，特异性 IgM 抗体阳性，或特异性 IgG 抗体急性期和恢复期抗体滴度升高 4 倍或以上时，可作为确定诊断的依据。检测阴性结果，不能作为排除本病诊断的依据。

【鉴别诊断】

临床上要注意排除上呼吸道感染、流行性感冒、细菌性或真菌性肺炎、艾滋病合并肺部感染、军团病、肺结核、流行性出血热、肺部肿瘤、非感染性肺间质性疾病、肺水肿、肺不张、肺栓塞、肺嗜酸性粒细胞浸润症、肺血管炎等临床表现类似的呼吸系统疾患。

【预后】

大部分患者经综合治疗后痊愈。少数患者可进展至 ARDS 甚至死亡。根据我国卫生部公布的资料，我国患者的病死率约为 6.55%；根据 WHO 公布的材料，全球平均病死率为 10.88%。重型患者、患有其他严重基础疾病的患者病死率明显升高。少数重型病例出院后随访发现肺部有不同程度的纤维化。

【治疗】

该病目前还缺乏特异性治疗手段。以综合疗法为主，强调在疾病的整个治疗中，针对疾病发生的病理生理异常加以纠正，进行对症治疗，以促进疾病的恢复；在疾病早期可以采取适当的抗病毒治疗。治疗总原则为，早期发现、早期隔离、早期治疗。所有的患者应集中隔离治疗，疑似病例与临床诊断病例分开收治。重型患者治疗中要注意防治急性呼吸窘迫综合征和多器官

笔记

功能障碍综合征（multiple organ disfunction syndrome，MODS）。做好护理工作和心理治疗在治疗中具有很重要的作用。

（一）监测病情变化

多数患者在发病后 14 天内都可能属于进展期，必须密切观察病情变化，监测症状、体温、呼吸频率、SpO_2 或动脉血气分析、血象、胸片（早期复查间隔时间不超过 2~3 天）、心、肝、肾功能等。

（二）一般和对症治疗

1. 卧床休息，避免劳累、用力。

2. 咳嗽剧烈者给予镇咳；咳痰者给予祛痰药。

3. 发热超过 38.5℃者，可给予物理降温，如冰敷、酒精擦浴等，并酌情使用解热镇痛药。儿童忌用阿司匹林，因该药有可能引起 Reye 综合征。

4. 有心、肝、肾等器官功能损害，应该做相应的处理。

5. 加强营养支持，注意水电解质、酸碱平衡。

6. 出现气促或 PaO_2<70mmHg 或 SpO_2<93% 给予持续鼻导管或面罩吸氧。

7. 糖皮质激素的应用　有以下指征之一即可早期应用：①有严重中毒症状，高热 3 天不退；②48 小时内肺部阴影进展超过 50%；③有急性肺损伤或出现 ARDS。

一般成人剂量相当于甲泼尼龙每天 80~320mg，必要时可适当增加剂量，大剂量应用时间不宜过长。具体剂量及疗程根据病情来调整，待病情缓解或胸片上阴影有所吸收后逐渐减量停用。一般隔 3~5 天减量 1/3，通常静脉给药 1~2 周后可改为口服泼尼松或泼尼松龙。一般不超过 4 周。

应用激素的目的在于抑制异常的免疫病理反应，减轻全身炎症反应状态，从而改善机体的一般状况，减轻肺的渗出、损伤，防止和减轻后期的肺纤维化。建议采用半衰期短的激素。注意糖皮质激素的不良反应，可同时给予制酸剂与胃黏膜保护剂，应警惕继发感染。在 SARS 的治疗中，激素的应用没有绝对禁忌证，儿童慎用糖皮质激素；其他的相对禁忌证包括中度以上的糖尿病、重型高血压、活动性胃炎、十二指肠溃疡、精神病、癫痫以及处于妊娠期的患者。

8. 预防和治疗继发细菌感染　主要用于治疗和控制继发细菌或真菌感染。根据临床情况，可选用喹诺酮类等适当的抗感染药物。

9. 早期抗病毒药物　目前尚无针对 SARS-CoV 的特异性抗病毒药物。早期可试用蛋白酶类抑制剂类药物洛匹那韦（lopinavir）及利托那韦（ritonavir）等。利巴韦林（ribavirin）的疗效仍不确切。

10. 增强免疫功能的药物　重型患者可以试用免疫增强的药物，如胸腺肽、静脉用丙种球蛋白等。但是，疗效尚未肯定，不推荐常规使用。恢复期患者血清的临床疗效和风险尚有待评估。

11. 中药辅助治疗　本病属于中医学瘟疫、热病的范畴，治则为：温病，卫、气、营、血和三焦辨证论治。

（三）重型病例的处理

必须严密动态观察，加强监护，及时给予呼吸支持，合理使用糖皮质激素，加强营养支持和器官功能保护，注意水电解质和酸碱平衡，预防和治疗继发感染，及时处理合并症。

1. 加强对患者的动态监护　包括对生命体征、出入液量、心电图及血糖的检测。有条件，尽可能收入重症监护病房。

2. 使用无创正压机械通气（NPPV）　应用指征为：①呼吸频率 >30 次 / 分，②吸氧 5L/min 条件下，SpO_2<93%。禁忌证为：①有危及生命的情况，需要紧急气管插管；②意识障碍；③呕吐、上消化道出血；④气道分泌物多和排痰障碍；⑤不能配合 NPPV 治疗；⑥血流动力学不稳定和有多器官功能损害。

模式通常使用持续气道正压通气（CPAP），压力水平一般为 4~10cmH_2O；吸入氧流量一般为 5~8L/min，维持血氧饱和度 >93%，或压力支持通气 + 呼气末正压（PSV+PEEP），PEEP 水平一般

笔记

为 4~10cmH_2O，吸气压力水平一般为 10~20cmH_2O。NPPV 应持续应用（包括睡眠时间），暂停时间不宜超过 30 分钟，直到病情缓解。

3. 若患者不耐受 NPPV 或氧饱合度改善不满意，应及时进行有创正压机械通气治疗。具体插管通气的指征为：①经无创通气治疗病情无改善，表现为 SpO_2<93%，面罩氧浓度 5L/min，肺部病灶仍增加；②不能耐受无创通气，明显气促；③中毒症状明显，病情急剧恶化。

使用呼吸机通气，极易引起医务人员被 SARS-CoV 感染，故务必注意医护人员的防护。谨慎处理呼吸机废气，吸痰、冲洗导管均应小心对待。

4. 出现休克或 MODS，予相应支持治疗。在 MODS 中，肺、肾衰竭、消化道出血和 DIC 发生率较高。脏器损害愈多，病死率越高，两个或两个以上脏器衰竭的病死率约为 69%。早期防治中断恶性循环，是提高治愈率的重要环节。

【预防】

（一）控制传染源

1. 疫情报告　2003 年 4 月我国将 SARS 列入法定传染病管理范畴。2004 年 12 月新传染病防治法将其列为乙类传染病，但其预防、控制措施采取甲类传染病的方法执行。发现或怀疑本病时应尽快向卫生防疫机构报告。做到早发现、早报告、早隔离、早治疗。

2. 隔离治疗患者　对临床诊断病例和疑似诊断病例应在指定的医院按呼吸道传染病分别进行隔离观察和治疗。同时具备下列三个条件方可考虑出院：①体温正常 7 天以上；②呼吸系统症状明显改善；③ X 线胸片有明显吸收。

3. 隔离观察密切接触者　对医学观察病例和密切接触者，如条件许可应在指定地点接受隔离观察，为期 14 天。在家中接受隔离观察时应注意通风，避免与家人密切接触。

（二）切断传播途径

1. 社区综合性预防　加强科普宣传，流行期间减少大型集会或活动，保持公共场所通风换气、空气流通；注意空气、水源、下水道系统的处理消毒。

2. 保持良好的个人卫生习惯　不随地吐痰，流行季节避免去人多或相对密闭的地方。有咳嗽、咽痛等呼吸道症状及时就诊，注意戴口罩；避免与人近距离接触。

3. 严格隔离患者　医院应设立发热门诊，建立本病的专门通道。收治 SARS 的病区应设有无交叉的清洁区、半污染区和污染区；病房、办公室等均应通风良好。疑似患者与临床诊断患者应分开病房收治。住院患者应戴口罩，不得随意离开病房。患者不设陪护，不得探视。病区中病房、办公室等各种建筑空间、地面及物体表面、患者用过的物品、诊疗用品以及患者的排泄物、分泌物均须严格按照要求分别进行充分有效的消毒。医护人员及其他工作人员进入病区时，要切实做好个人防护工作。须戴 12 层面纱口罩或 N95 口罩，戴帽子和眼防护罩以及手套、鞋套等，穿好隔离衣，以期无体表暴露于空气中。接触过患者或被污染的物品后，应洗手。加强医务人员 SARS 防治知识的培训。

4. 实验室条件要求　必须在具备生物安全防护条件的实验室，才能开展 SARS 患者人体标本或病毒株的检测或研究工作，以防病毒泄漏。同时实验室研究人员必须采取足够的个人防护措施。

（三）保护易感人群

尚无效果肯定的预防药物可供选择。灭活疫苗正在研制中，已进入临床试验阶段。医护人员及其他人员进入病区时，应注意做好个人防护工作。

保持乐观稳定的心态，均衡饮食，注意保暖，避免疲劳，在空旷场所进行适当体育锻炼，这些良好的生活习惯有助于提高人体对传染性非典型肺炎的抵抗力。

笔记

（陈士俊）

参考文献

1. 中华医学会,中华中医药学会.传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案.中华医学杂志,2003,83(19):1731-1752.

2. 王玉林,陈士俊.传染病及药物治疗学.北京:人民卫生出版社,2006.

3. 马亦林,李兰娟.传染病学.第5版.上海:上海科学技术出版社,2011.

4. Jann-Tay Wang. Severe acute respiratory syndrome. Curr Opin Infect Dis,2004,17(2):143-148.

5. Chan PK. SARS:clinical presentation,transmission,pathogenesis and treatment options. Clin Sci(Lond),2006,110(2):193-204.

6. Stockman LJ. SARS:Systematic Review of Treatment Effects. PLoS Med,2006,12:3-9.

第十六节 手足口病

手足口病(hand,foot,and mouth disease,HFMD)是由一组肠道病毒引起的急性传染病,其中以柯萨奇病毒A组16型(*Coxsackie virus A16*,Cox A16)和肠道病毒71型(*Enterovirus 71*,EV 71)感染最常见。主要通过密切接触传播,一年四季都可发病,以夏、秋季节最多。多发生于10岁以下的婴幼儿,以手、足、口腔等部位皮肤黏膜的皮疹、疱疹、溃疡为典型表现,少数患儿可引起心肌炎、肺水肿、无菌性脑脊髓膜炎、脑炎等并发症,个别重症患儿病情发展快,导致死亡。我国卫生部于2008年5月2日起,将之列为丙类传染病管理。

【病原学】

手足口病病原体多样,均为单股正链RNA病毒,小RNA病毒科,肠病毒属。其中引起手足口病的肠道病毒有肠道病毒71型、柯萨奇病毒和埃可病毒的某些血清型,如Cox A16、A4、A5、A9、A10、B2、B5、B13和埃可病毒11型等。病毒颗粒呈立体对称的二十面体球形结构,直径20~30nm,由核酸、蛋白衣壳构成,无表面包膜,核酸基因长度为7.4~7.5kb。

病毒对乙醚、脱氧胆酸盐、去污剂、弱酸等有抵抗力,能抵抗70%乙醇和5%甲酚皂溶液。对紫外线及干燥敏感,对多种氧化剂(1%高锰酸钾、1%过氧化氢、含氯消毒剂等)、甲醛和碘酒等也都比较敏感,病毒会很快灭活。病毒在50℃时可被迅速灭活,在4℃时可存活1年,-20℃时可长期保存。

【流行病学】

(一)传染源

本病的传染源包括患者和隐性感染者。流行期间,患者为主要传染源,以发病后1周内传染性最强;散发期间,隐性感染者为主要传染源。

(二)传播途径

手足口病主要经粪—口途径传播,其次是经呼吸道飞沫传播。本病传染性强,患者和病毒携带者的粪便、呼吸道分泌物及患者的黏膜疱疹液中含有大量病毒,接触由其污染的手、日常用具、衣物以及医疗器具等均可感染。其中,污染的手是传播中的关键媒介。在流行地区,苍蝇、蟑螂可机械携带病毒,在传播中起一定作用。

笔记

(三) 易感人群

人群对引起手足口病的肠道病毒普遍易感，隐性感染与显性感染之比约为 100 : 1。感染后可诱生具有型和亚组特异性的中和抗体及肠道局部抗体，各型之间无交叉免疫，因此，机体可先后或同时感染多种不同血清型或亚组病毒。由于肠道病毒分布广泛、传染性强、多数人在婴幼儿时期已经感染当地流行着的几种肠道病毒，到青少年和成年时期，多数已通过感染获得相应的免疫。

(四) 流行特征

手足口病流行形式多样，无明显地区性，世界各地广泛分布，热带和亚热带地区一年四季均可发生，温带地区冬季感染较少，夏、秋季 5~7 月可有一明显的感染高峰。引起本病的肠道病毒型别众多，传染性强，感染者排毒期较长，传播途径复杂，传播速度快，控制难度大，故在流行期间，常可发生幼儿园和托儿所集体感染和家庭聚集发病，有时可在短时间内造成较大范围的流行。

【发病机制与病理解剖】

(一) 发病机制

通过呼吸道或消化道进入体内，侵入局部黏膜上皮细胞及周围淋巴细胞中停留和增殖。当增殖到一定程度，病毒侵入局部淋巴结，进入血液循环形成第一次病毒血症，此时患者无明显临床症状，但可从各种体液中分离到病毒，具有传染性。病毒经血液循环侵入网状内皮组织、淋巴结、肝、脾、骨髓等处大量繁殖，并再次进入血液循环导致第二次病毒血症，此时机体可出现典型的临床症状和体征。EV71 具有嗜神经性，侵犯外周神经末梢后沿轴突逆行至中枢神经系统，通过直接感染引起细胞病变以及间接免疫损伤机制而致病。

一般情况下柯萨奇病毒 A 组不引起细胞病变，故症状多较轻；而柯萨奇病毒 B 组、肠道病毒 71 型、埃可病毒引起细胞病变，可表现为严重病例。

(二) 病理解剖

皮疹或疱疹是手足口病特征性组织学病变。光镜下表现为表皮内水疱，水疱内有中性粒细胞和嗜酸性粒细胞碎片；水疱周围上皮有细胞间和细胞内水肿；水疱下真皮有多种白细胞的混合型浸润。电镜下可见上皮细胞内有嗜酸性包涵体。

脑膜脑炎、心肌炎和肺炎是手足口病的三个严重并发症。脑膜脑炎表现为淋巴细胞性软脑膜炎，脑灰质和白质血管周围淋巴细胞和浆细胞浸润、局灶性出血和局灶性神经细胞坏死以及胶质反应性增生。心肌炎表现为局灶性心肌细胞坏死，偶见间质淋巴细胞和浆细胞浸润。肺炎表现为弥漫性间质淋巴细胞浸润、肺泡损伤、肺泡内出血和透明膜形成，可见肺细胞脱落和增生，有片状肺不张。

【临床表现】

手足口病潜伏期 3~7 天，多数突然起病。约半数患者于发病前 1~2 天或发病的同时有中、低热(38℃左右)，伴乏力，可出现喷嚏、咳嗽、流涕等感冒样症状，也可出现食欲减退、恶心、呕吐、腹痛等胃肠道症状。

1. 轻症病例 发病期主要以手、足、臀皮疹及口痛为特征。由于口咽痛影响进食，婴儿可表现为流涎拒食。口腔黏膜疹出现较早，起初为粟米样斑丘疹或水疱，周围有红晕，主要位于舌及两颊部或口唇。手、足等远端部位及臀部、躯干和四肢成簇出现或平或凸的斑丘疹或疱疹，无疼痛瘙痒。斑丘疹在 5 天左右由红变暗，然后消退；疱疹呈圆形或椭圆形扁平凸起，内有混浊液体，长径与皮纹走向一致，如黄豆大小不等，一般在 5~10 天内结硬皮并逐渐消失，不留瘢痕。手、足、口病损在同一患者不一定全部出现。绝大多数患者病情温和、病程自限，水疱和皮疹通常在一

笔记

周内消退。

2. 重症病例　少数病例(尤其是 7~12 个月患儿)病情进展迅速，在发病 1~5 天出现脑膜炎、脑炎(以脑干脑炎最为凶险)、脑脊髓炎、肺水肿、循环障碍等，极少数病例病情危重，可致死亡，存活病例可留有后遗症。

(1) 神经系统表现：往往出现在皮疹后 2~4 天，表现为头痛、呕吐、精神差、嗜睡、易激惹、谵妄甚至昏迷；肢体抖动、肌阵挛、抽搐；中枢性瘫痪或急性弛缓性瘫痪。查体可见脑膜刺激征，腱反射减弱或消失，巴氏征等病理征阳性。颅内高压或脑疝者出现剧烈头痛、脉搏缓慢、血压升高、前囟隆起、呼吸节律不规则或停止、球结膜水肿、瞳孔大小不等、对光反射迟钝或消失。

(2) 呼吸系统表现：呼吸浅促、呼吸困难或节律改变，口唇发绀，咳嗽，咳白色、粉红色或血性泡沫样痰液；肺部可闻及湿啰音或痰鸣音。

(3) 循环系统表现：面色苍灰、皮肤花纹、四肢发凉，指(趾)发绀；出冷汗。心率增快或减慢，脉搏浅速或减弱甚至消失；血压升高或下降；肝脏肿大。

【实验室检查】

(一) 血常规

轻症病例一般无明显改变，或白细胞计数轻度增高，以淋巴细胞增多为主。重症病例白细胞计数可明显升高($>15\times10^9/L$)或显著降低($<2\times10^9/L$)，恢复期逐渐降至正常。

(二) 血生化检查

部分病例可有轻度肝酶以及心肌酶水平升高，升高程度与疾病严重程度和预后密切相关。恢复期逐渐降至正常，若此时仍升高可能与免疫损伤有关。并发多器官功能损害者还可出现血氨、血肌酐、尿素氮等升高；发生脑炎等并发症时还可有血糖升高，严重时血糖 >9mmol/L。C 反应蛋白一般不升高。

(三) 脑脊液检查

脑脊液外观清亮，压力增高，白细胞增多(危重病例多核细胞可多于单核细胞)，蛋白正常或轻度增高，糖和氯化物正常。脑脊液病毒中和抗体滴度增高有助于明确诊断。

(四) 血气分析

轻症患儿血气分析在正常范围。重症患儿并发肺炎、肺水肿，在呼吸频率增快时可表现为呼吸性碱中毒，随病情加重会出现低氧血症、代谢性酸中毒；并发脑炎、脑水肿引起中枢性呼吸功能不全时还可出现呼吸性酸中毒、代谢性酸中毒。

(五) 病原学检查

用组织培养分离肠道病毒是目前诊断的金标准，但病毒特异性核酸是手足口病病原确认的主要方法。还可通过血清学检查测定血清中肠道病毒中和抗体的滴度，通常用急性期血清与恢复期血清滴度进行比较，抗体滴度 4 倍或 4 倍以上增高证明病毒感染。

(六) 影像学

疾病早期胸部 X 线检查可无异常或仅有双肺纹理增粗模糊，中、晚期出现双肺大片浸润影及胸腔积液，进一步发展为神经源性肺水肿时，肺部 CT 表现为弥漫而无规律的斑片状、团絮状或片状边界模糊的密度增高影。当累及神经系统时，受累部位多表现为 T1WI 增强扫描显示强化，而 T2WI 序列可无明显强化信号。

【并发症及后遗症】

手足口病患者并发症主要根据病毒累及不同脏器表现不一，常见的呼吸系统、循环系统和神经系统并发症详见“临床表现”部分。神经系统受累程度可分为三种神经综合征：无菌性脑膜炎、急性肌肉麻痹、脑干脑炎，其中以脑干脑炎最多见。脑干脑炎又分为三级：Ⅰ级表现为肌震

笔记

颤、无力或两者皆有；Ⅱ级表现为肌震颤及脑神经受累，导致 20% 的儿童留下后遗症；Ⅲ级迅速出现心肺功能衰竭，80% 的儿童死亡，存活者都留下严重后遗症。

【诊断】

（一）临床诊断

1. 流行病学资料 ①好发于 4~7 月；②常见于学龄前儿童，婴幼儿多见；③常在婴幼儿集聚场所发生，发病前有直接或间接接触史。

2. 临床表现 典型病例表现为口痛、厌食、低热或不发热；口腔、手、足皮肤斑丘疹及疱疹样损害，肛周黏膜也可有类似表现。同一患者皮肤黏膜病损不一定全部出现，可仅出现皮疹或疱疹性咽峡炎。病程短，多在一周内痊愈。

如手足口病或疱疹性咽峡炎表现加上下列并发症一项以上者为重症病例。

(1) 脑炎：有意识障碍，严重病例可表现为频繁抽搐、昏迷、脑水肿及脑疝，脑干脑炎者可因呼吸、心搏骤停，迅速死亡。

(2) 无菌性脑膜炎：有头痛、脑膜刺激征，脑脊液有核细胞 $>10\times10^6$/L，脑脊液细菌培养阴性。

(3) 弛缓性瘫痪：急性发作，一或多个肢体的一群或多群骨骼肌麻痹或瘫痪。

(4) 肺水肿或肺出血：有呼吸困难、气急、心动过速、粉红色泡沫痰，胸部 X 线摄片可见进行性肺实变、肺充血。

(5) 心肌炎：心律失常、心肌收缩力下降、心脏增大、心肌损伤指标增高。

具有以下临床特征，年龄 <3 岁的患儿，可能在短期内发展为危重病例：①持续高热不退；②精神委靡、呕吐、肌阵挛，肢体无力、抽搐；③呼吸、心率增快；④出冷汗、末梢循环不良；⑤高血压或低血压；⑥外周血白细胞计数明显增高；⑦高血糖。

（二）实验室确诊

临床诊断病例符合下列条件之一，即为实验室确诊病例。

1. 病毒分离 自咽拭子或咽喉洗液、粪便或肛拭子、脑脊液、疱疹液或血清以及脑、肺、脾、淋巴结等组织标本中分离到肠道病毒。

2. 血清学检测 血清中特异性 IgM 抗体阳性，或急性期与恢复期血清 IgG 抗体有 4 倍以上的升高。

3. 核酸检测 自咽拭子或咽喉洗液、粪便或肛拭子、脑脊液、疱疹液或血清以及脑、肺、脾、淋巴结等组织标本中检测到病毒核酸。

【鉴别诊断】

（一）普通病例

需与其他儿童发疹性疾病鉴别，如疱疹性荨麻疹、水痘、不典型麻疹、幼儿急疹以及风疹等。流行病学特点、皮疹形态、部位、出疹时间以及有无淋巴结肿大等可资鉴别，以皮疹形态及部位最为重要。

（二）重症病例

重症病例常表现为高热、惊厥、昏迷、弛缓性瘫痪及心肺衰竭，可无手足口病的典型表现，需与中毒型菌痢、乙型脑炎、化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎、Reye 综合征、急性呼吸窘迫症候群等疾病鉴别。以弛缓性瘫痪为主要症状者应该与脊髓灰质炎鉴别。发生神经源性肺水肿者，还应与重症肺炎鉴别。循环障碍为主要表现者应与暴发性心肌炎、感染性休克等鉴别。

（三）散发或不典型病例鉴别

应与以下疾病鉴别：

笔记

1. 口蹄疫 一般发生于畜牧区，主要通过接触病畜，经皮肤黏膜感染，成人牧民多见，四季

散发。皮疹特征为口、咽、掌等部位出现大而清亮的水疱，疱疹易溃破，继发感染成脓疱，然后结痂、脱落。

2. 疱疹性口炎　由单纯疱疹病毒感染引起，多发于3岁以下。典型表现为口腔黏膜数目较多成簇、针头大小、壁薄透明的小水疱，常累及齿龈，一般无皮疹，常伴颏下或颌下淋巴结肿痛。

3. 脓疱疮　多发生于夏秋季节，儿童多见。传染性强，常在托儿所、幼儿园中引起流行。皮疹好发于颜面、颈、四肢等暴露部位；形态初起时为红斑、丘疹或水疱，迅速变成脓疱，疱壁薄易破，瘙痒。重者可伴有高热、淋巴结肿大或引起败血症。实验室检查示白细胞总数及中性粒细胞增高，脓液细菌培养为金黄色葡萄球菌或溶血性链球菌。

【预后】

绝大多数手足口病患者预后良好，病死率低于1%。有中枢神经系统、心脏和肺脏并发症的重型患者是导致手足口病死亡的高危人群，重型患者的病死率约20%。少部分神经系统严重受累患者会留下后遗症。

【治疗】

（一）一般治疗

1. 消毒隔离，避免交叉感染　患儿应在家中隔离，直到体温正常、皮疹消退及水疱结痂，一般需2周。患儿所用物品应彻底消毒，一般用含氯消毒液浸泡及煮沸消毒。不宜蒸煮或浸泡的物品可置于日光下暴晒。患儿粪便需经含氯的消毒剂消毒2小时后倾倒。

2. 休息及饮食　发病一周内卧床休息，多饮温开水。饮食宜清淡、易消化、含维生素丰富。口腔有糜烂时进流质食物，禁食刺激性食物。

3. 口咽部疱疹治疗　每次餐后应用温水漱口，口腔有糜烂时可涂金霉素、鱼肝油。选西瓜霜、冰硼散、珠黄散等任一种吹敷口腔患处，每天2~3次。

4. 手足皮肤疱疹治疗　患儿衣服、被褥保持清洁干燥。剪短患儿指甲，必要时包裹双手，防止抓破皮疹，破溃感染。选冰硼散、金黄散、青黛散等任一种用蒸馏水稀释溶化后用消毒棉签蘸涂患处，每天3~4次。疱疹破裂者，局部涂擦1%甲紫或抗生素软膏。

（二）对症治疗

1. 低热或中度发热，可让患儿多饮水，如体温超过38.5℃，可使用解热镇痛药，高热者给予头部冷敷和温水擦浴等物理降温。

2. 有咳嗽、咳痰者给予镇咳、祛痰药。

3. 呕吐、腹泻者予补液，纠正水、电解质、酸碱平衡的紊乱。

4. 注意保护心、肝、肺、脑重要脏器的功能。

（三）病原治疗

手足口病目前还缺乏特异、高效的抗病毒药物，可酌情选用利巴韦林（ribavirin）抗病毒治疗：小儿按体重每天10~15mg/kg，分4次口服，疗程5~7天；静脉滴注：小儿按体重每天10~15mg/kg，分2次给药，每次静滴20分钟以上，疗程3~7天。

（四）重症病例的治疗

除上述治疗外，应根据重症病例脏器受累情况采取相应的对症治疗，并严密观察病情变化。

1. 神经系统受累

（1）控制颅内高压：限制入量，给予甘露醇每次0.5~1.0g/kg，隔4~8小时一次，每次静脉注射20~30分钟，据病情调整给药间隔时间及剂量。

（2）静脉注射免疫球蛋白：总量2g/kg，分2~5天给药。

（3）酌情应用糖皮质激素：甲泼尼松龙每天1~2mg/kg；氢化可的松每天3~5mg/kg；地塞米松

笔记

每天 0.2~0.5mg/kg。病情凶险进展快者，可加大剂量。病情稳定后，尽早减量或停用。

(4) 其他对症治疗：如降温、镇静、止惊，必要时应用促进脑细胞恢复的药物，如神经节苷脂 20mg/d，静脉滴注。

2. 呼吸、循环衰竭

(1) 保持呼吸道通畅，吸氧。呼吸功能障碍时，及时气管插管，使用正压机械通气。

(2) 在维持血压稳定的情况下，限制液体入量。

(3) 根据血压、循环的变化选用米力农、多巴胺、多巴酚丁胺等血管活性药物。

(4) 保护重要脏器功能，维持内环境稳定。

(5) 监测血糖变化，严重高血糖时可使用胰岛素。

(6) 应用西咪替丁、奥美拉唑等抑制胃酸分泌。

(7) 抗生素防治继发肺部细菌感染。

【预防】

手足口病传播途径多，婴幼儿和儿童普遍易感。搞好儿童个人、家庭和托幼机构的卫生是预防本病感染的关键。在本病流行期间，尽量不带婴幼儿和儿童到人群聚集、空气流通差的公共场所。同时，根据儿童生活环境中是否有手足口病发生，以及与手足口病发病患儿接触的密切程度，采取不同的预防措施。

（李兰娟）

参考文献

1. 李兰娟．手足口病．杭州：浙江科学技术出版社，2008.
2. 马亦林，李兰娟．传染病学．第 5 版．上海：上海科学技术出版社，2011.
3. 卫生部．手足口病预防控制指南(2008 年版). 2008.

第十七节 新型布尼亚病毒感染
——发热伴血小板减少综合征

自 2006 年以来，我国河南、湖北、山东、安徽等省相继发现并报告以“严重发热伴血小板减少(severe fever with thrombocytopenia syndrome，SFTS)”为主要表现的病例，其中的重症患者可因多脏器损害，救治无效死亡。经研究认定该病是由一种新型布尼亚病毒感染所致。由于该病毒的命名和进一步确认工作还在进行之中，暂以“发热伴血小板减少综合征”命名此新型布尼亚病毒感染所致疾病。卫生部于 2010 年制订了相应的防治方案。

【病原学】

布尼亚病毒科(*Bunyaviridae*)是 1975 年命名的一组有包膜的负链 RNA 病毒，因首先从乌干达西部的布尼亚韦拉(Bunyamwera)分离到而得名。布尼亚病毒科是虫媒病毒中最大的一科，其成员约有 350 个，并不断有新成员发现。该科的大多数病毒在自然界的节肢动物、脊椎动物间循环，可以使人和(或)动物致病的约 60 余种。由该科病毒引起的人类自然疫源性疾病中，重要的有肾综合征出血热(HFRS)、汉坦病毒肺综合征(HPS)、裂谷热(RVF)、克里米亚 - 刚果出血热(CCHF，即新疆出血热，XHF)和白蛉热(SF，又名“三日热”)等。

新发现的病毒属于布尼亚病毒科(*Bunyaviridae*)白蛉病毒属(*Phlebovirus*)，病毒颗粒呈球形、

笔记

直径 80~100nm，外有脂质包膜，表面有棘突。基因组包含三个单股负链 RNA 片段（L、M 和 S），L 片段全长为 6368 个核苷酸，包含单一读码框架编码 RNA 依赖的 RNA 聚合酶；M 片段全长为 3378 个核苷酸，含有单一的读码框架，编码 1073 个氨基酸的糖蛋白前体；S 片段是一个双义 RNA，基因组以双向的方式编码病毒核蛋白和非结构蛋白。病毒基因组末端序列高度保守，与白蛉病毒属其他病毒成员相同，可形成锅柄状结构。

该病毒与布尼亚病毒科白蛉病毒属的裂谷热病毒（*Rift Valley fever virus*）的氨基酸同源性约为 30%。

布尼亚病毒科病毒抵抗力弱，不耐酸、易被热、乙醚、去氧胆酸钠和常用消毒剂及紫外线照射等迅速灭活。

【流行病学】

（一）传染源

尚不清楚。患者可做传染源。研究发现，患者的血液和血性分泌物具有传染性，有出血表现的患者可以作为传染源造成感染。

（二）传播途径

传播途径尚不确定。目前，已从病例发现地区的蜱中分离到该病毒。部分病例发病前有明确的蜱叮咬史。已有报告接触患者血液和血分泌物可导致传播。

（三）人群易感性

人群普遍易感，在丘陵、山地、森林等地区生活、生产的居民和劳动者以及赴该类地区户外活动的旅游者感染风险较高。

（四）流行特征

目前病例报告分布在我国河南、湖北、山东、安徽、辽宁、江苏、浙江、云南等省的山区和丘陵地带的农村，呈高度散发。发病季节多于春、夏季。

【发病机制与病理解剖】

该病发病机制尚不清楚。新近对 49 例患者的研究（其中 8 例死亡病例）发现，患者血清中白细胞介素 -6（IL-6）、白细胞介素 -10（IL-10）、γ 干扰素（IFN-γ）、粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）、纤维蛋白原（fibrinogen）、铁调素（hepcidin）和磷脂酶 A2（phospholipase A2）明显高于健康人，且死亡病例明显高于生存者。生存者血清白细胞介素 -8（IL-8）、单核细胞趋化蛋白 -1（MCP-1）和巨噬细胞炎症蛋白 1β（MIP-1β）和健康人比较降低或无明显差别，但在死亡者中明显升高。死亡病例病毒载量、血清转氨酶水平明显高于存活者。

病毒感染成年 C57/BL6 小鼠模型的研究发现，脾、肝、肾器官出现显著病理改变。早期的病变主要出现在脾组织，表现为脾红髓区域淋巴细胞数量的显著减少。随后的病变出现在肝和肾组织，肝脏散发肝细胞气球样变性和坏死，肾脏中出现肾小球细胞增生、肾小球系膜细胞增生及肾小囊充血。分析恒河猴感染模型中的组织病毒载量，发现病毒不仅在脾、肝、肾组织中检出，同时可以在淋巴结和小肠组织中检出，这与临床上报道的部分患者出现浅表淋巴结肿大和胃肠道症状相一致。

目前尚无患者病理解剖研究报道。

【临床表现】

潜伏期尚不十分明确，可能为 1~2 周。

急性起病，主要临床表现为发热，体温多在 38℃以上，重者持续高热，可达 40℃以上，部分病例热程可长达 10 天以上，伴乏力、明显食欲缺乏、恶心、呕吐等。部分病例有头痛、肌肉酸痛、

笔记

腹泻等。体格检查常有颈部及腹股沟等浅表淋巴结肿大伴压痛、上腹部压痛及相对缓脉。少数患者伴有肝脾肿大。

少数病例病情危重，出现意识障碍、皮肤瘀斑、消化道出血、肺出血等，可因休克、呼吸衰竭、弥散性血管内凝血（DIC）等多脏器功能衰竭死亡。

绝大多数患者预后良好，但既往有基础疾病、高龄、出现精神神经症状、出血倾向明显、低钠血症等患者易于重症化，预后较差。新近研究发现，病毒载量高且病毒血症持续时间长者常预示重症化。

【实验室检查】

（一）血常规

80% 以上的患者外周血白细胞计数减少，多为$(1.0\sim3.0)\times10^9/L$，重症可降至 $1.0\times10^9/L$ 以下，中性粒细胞比例、淋巴细胞比例多正常；90% 以上的患者血小板降低，多为$(30\sim60)\times10^9/L$，重症者可低于 $30\times10^9/L$。

（二）尿常规

半数以上病例出现蛋白尿（+~+++），少数病例出现尿潜血或血尿、肌酐和尿素氮增高等。

（三）生化检查

可出现不同程度的 LDH、CK 及 AST、ALT 等升高，尤以 AST、CK-MB 升高为主，常有低钠血症，个别病例 BUN 升高。

（四）病原学检查

1. 核酸检测 采用 RT-PCR 和 Real-time PCR 病毒核酸诊断方法进行检测和诊断，患者血清中特异性核酸检测阳性，可确诊新型布尼亚病毒感染。

2. 病毒分离 患者急性期血清标本经处理后，可采用 Vero、Vero E6 等细胞或其他敏感细胞，分离到病毒可确诊。

（五）血清学检查

检测新型布尼亚病毒抗体，包括：①血清特异性 IgM 抗体；②血清特异性 IgG 抗体：采用 ELISA、免疫荧光、中和试验等方法检测，新型布尼亚病毒 IgG 抗体阳转或恢复期滴度较急性期 4 倍以上增高者，可确认为新近感染；③血清特异性总抗体：可采用双抗原夹心 ELISA 法检测，总抗体阳性表明曾受到病毒感染。

【诊断】

依据流行病学史（流行季节在丘陵、林区、山地等地工作、生活或旅游史等，或发病前 2 周内有被蜱叮咬史）、临床表现和实验室检测结果进行诊断。

具有上述流行病学史、发热等临床表现且外周血血小板和白细胞降低者可以临床诊断。

确诊需具备下列情况之一：①病例标本新型布尼亚病毒核酸检测阳性；②病例标本检测新型布尼亚病毒 IgM 抗体阳性，或 IgG 抗体阳转或恢复期滴度较急性期 4 倍以上增高；③病例标本分离到新型布尼亚病毒。

【鉴别诊断】

应当与人粒细胞无形体病等立克次体病、肾综合征出血热、登革热、败血症、伤寒、血小板减少性紫癜等疾病相鉴别。

【治疗】

笔记

本病尚无特异性治疗手段，主要为对症支持治疗。

患者应当卧床休息，流食或半流食，多饮水。密切监测生命体征及尿量等。

不能进食或病情较重的患者，应当及时补充热量，保证水、电解质和酸碱平衡，尤其注意对低钠血症患者的补充。高热者物理降温，必要时使用药物退热。有明显出血或血小板明显降低(如低于 $30\times10^9/L$)者，可输血浆、血小板。中性粒细胞严重低下患者(低于 $1\times10^9/L$)，建议使用粒细胞集落刺激因子。

继发细菌、真菌感染者，应选敏感抗生素治疗。同时注意基础疾病的治疗。目前尚无证据证明糖皮质激素的治疗效果，应当慎重使用。

【预防】

一般患者不需隔离，但有出血表现者尽量安排单间隔离。由于患者血液或血性分泌物具有传染性，医务人员及陪护人员在接触患者血液、体液、分泌物、排泄物等时应戴乳胶手套，从事气管插管或其他可能接触患者血液或血性分泌物的操作时，应穿隔离衣并戴护目镜(或防护面罩)和外科口罩。对患者的血液、分泌物、排泄物及被其污染的环境和物品，采取高温、高压、含氯消毒剂等方式进行消毒处理。

户外活动时注意个人防护，防止蜱虫叮咬。

(王贵强)

参考文献

1. 卫生部办公厅关于印发《发热伴血小板减少综合征防治指南(2010版)》的通知．卫办应急发[2010]163号 http://www.moh.gov.cn/zwgkzt/pwsyj1/201010/49272.shtml.

2. Yu XJ. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. N Engl J Med,2011,364(16):1523-1532.

3. 王贵强．新型布尼亚病毒导致的发热伴血小板减少综合征(专论). 中华内科杂志，2011,50(9):717-718.

4. 马亦林．人类感染新型布尼亚病毒近况．中华临床感染病杂志,2011,4(5):259-261.

5. 卫生部《发热伴血小板减少综合征经接触传播预防控制要点》(2011年)http://www.moh.gov.cn/mohjbyfkzj/s3577/201108/52620.shtml.

6. Zhang YZ. Hemorrhagic fever caused by a novel bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome. Clin Infect Dis,2012,54(4):527-533.

7. Jin C. Pathogenesis of emerging severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in C57/BL6 mouse model. PNAS,2012,109(25):10053-10058.

8. Gai ZT. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. Clin Infect Dis,2012,54(2):249-252.

第三章　立克次体病

第一节　流行性与地方性斑疹伤寒

一、流行性斑疹伤寒

流行性斑疹伤寒(epidemic typhus)又称虱传斑疹伤寒(louse-borne typhus)。是由普氏立克次体(*Rickettsia prowazeki*)引起,以人虱为传播媒介所致的急性传染病。临床上全身感染症状比较严重,以急性起病、稽留型高热、剧烈头痛、皮疹与中枢神经系统症状为特征,发热持续2周左右,40岁以上患者病情相对较重。随着经济发展及卫生条件改善,其发病率已显著降低。

【病原学】

普氏立克次体为立克次体属,斑疹伤寒群,呈多形性球杆状,大约(0.3~1)μm×(0.3~0.4)μm。革兰染色阴性,但不易着色,通常吉姆萨染色呈紫红色。病原体的化学组成及其代谢产物包括蛋白质、内毒素样物质、糖、脂肪、磷脂、DNA、RNA及各种酶类,但酶系统不完整,必须从寄生的真核细胞中获取辅酶A(CoA)、NAD(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,Co I)等物质才能繁殖。其胞壁组成近似革兰阴性杆菌的细胞壁。具有两种抗原,一是可溶性耐热型特异性抗原,具有群特异性,可用来区分莫氏立克次体引起的地方性斑疹伤寒;二是可溶性不耐热型颗粒性抗原,具有种特异性,可与斑疹伤寒以外的立克次体病相鉴别。

体外只能在活细胞培养基上生长。在鸡胚卵黄囊及组织中繁殖。接种雄性豚鼠腹腔引起发热和血管病变,但无明显阴囊红肿,以此可与引起地方性斑疹伤寒的莫氏立克次体相鉴别。

对热、紫外线及一般消毒剂均敏感。不耐热,56℃、30分钟或37℃、5~7小时均可灭活。耐低温和干燥,20℃以下可长期保存,在干燥的虱粪中能存活数月。

【流行病学】

(一)传染源

患者是唯一的传染源,患者自潜伏期末至热退后数天均具传染性,病后第1周传染性最强,一般不超过3周。

个别患者病后立克次体可长期存于单核巨噬细胞内,当机体免疫力降低时引起复发,称为复发性斑疹伤寒。国外报道从东方鼯鼠、飞鼠以及牛、羊、猪等家畜体内分离出普氏立克次体,表明哺乳动物可能成立克次体的贮存宿主。但尚未证实为传染源。

(二)传播途径

人虱是本病的传播媒介,以体虱为主,头虱次之。当虱叮咬患者时,病原体随血进入虱肠内,侵入肠壁上皮细胞内增殖,约5天后胀破细胞,大量立克次体溢入肠腔,随虱粪排出,或因虱体被压碎而散出,可通过因瘙痒的抓痕侵入皮肤。虱粪中的立克次体偶可随尘埃经呼吸道、口腔或眼结膜感染。人虱适宜生活于29℃左右,当患者发热或死亡,人虱移至新宿主而引发新的感染与传播。

(三)人群易感性

人群普遍易感,病后可获相当持久的免疫力,但少数因免疫力不足偶尔可再次感染或体内

笔记

潜伏的立克次体再度增殖引起复发。

(四) 流行特征

多发生于寒冷地区的冬春季节，因气候寒冷，衣着较厚，且少换洗，故有利于虱的寄生和繁殖。战争、灾荒、卫生条件差、增加人虱繁殖的机会，易引起流行。随着卫生条件的改善及预防措施的加强，本病的群体发病率显著下降，但散发病例持续存在。

【发病机制与病理解剖】

(一) 发病机制

主要为病原体所致的血管病变、毒素引起的毒血症及变态反应。病原体侵入人体后，先在小血管和毛细血管内皮细胞内繁殖，引起血管内皮细胞病变，细胞溶解破裂，大量病原体释放入血形成立克次体血症，全身脏器小血管内皮细胞感染。立克次体对血管内皮的直接损伤及其释放的内毒素样物质引起微循环障碍和相应组织器官损伤的临床表现。病程第二周出现的变态反应加重病变的发生。

(二) 病理解剖

小血管炎是本病的基本病变，典型时形成斑疹伤寒结节，即增生性、血栓坏死性血管炎及其周围的炎性细胞浸润而形成的肉芽肿。病变遍及全身，尤以皮肤、心、脑及脑膜、骨骼肌、肺、肾、肾上腺及睾丸等部位明显。非特征性改变有支气管肺炎、间质性肾炎、间质性心肌炎、间质性肝炎。肾上腺有出血、水肿和实质细胞退行性变。中枢神经系统以大脑皮质、延髓、基底核的损害最重。

【临床表现】

潜伏期为 10~14 天(5~23 天)。可分为以下临床类型：

(一) 典型斑疹伤寒

1. 发热　起病多急骤，体温在 1~2 天内迅速上升至 39℃以上，第 1 周呈稽留热，第 2 周起有弛张热趋势。高热持续 2~3 周后，于 3~4 天内降至正常。伴寒战、乏力、剧烈头痛、周身肌肉疼痛、面部及眼结膜充血等全身毒血症状。

2. 皮疹　为重要体征。90% 以上病例于第 4~5 病日始出疹，初见于胸背部，1~2 天内遍及全身，但面部通常无疹。开始为鲜红色充血性斑丘疹，压之退色，继而变为暗红色或瘀点。多孤立存在，不融合。1 周左右消退，瘀点样疹可持续至 2 周。常遗留色素沉着或脱屑，但无焦痂。见图 3-1。



图 3-1　流行性斑疹伤寒皮疹

3. 中枢神经系统症状　较明显，且很早出现，表现为剧烈头痛、伴头晕、耳鸣及听力减退，也可出现反应迟钝或惊恐、谵妄，偶有脑膜刺激征，手、舌震颤，甚至大小便失禁、昏迷，吞咽困难等。

4. 肝脾大　约 90% 患者出现脾大，少数患者肝轻度增大。

5. 心血管系统症状　可有脉搏加快，合并中毒性心肌炎时可有心音低钝、心律失常、奔马律、低血压甚至循环衰竭。

6. 其他　可出现咳嗽、胸痛、呼吸急促、食量减少、恶心、呕吐、便秘、腹胀等呼吸道、消化道症状，严重者可发生急性肾功能衰竭。

笔记

(二) 轻型

近年来,国内散发病例多为此型。其特点为:热程短(8~9天),热度较低,体温多在39℃以下,多呈弛张热。全身中毒症状较轻,有明显的头痛和全身疼痛,但很少出现意识障碍和其他神经系统症状。常无皮疹,或可见稀少的充血性皮疹,常于出疹后1~2天即消退。肝脾大者少见。

(三) 复发型斑疹伤寒

复发型斑疹伤寒也称Brill-Zinsser病,国内很少有本病报道,国外多见于东欧及东欧人移居美国、加拿大者。初次感染后,普氏立克次体在人体淋巴结中能够存在多年,且无任何临床表现。一旦出现机体的免疫功能下降,立克次体即能繁殖而致疾病复发。Brill-Zinsser病的临床特点:呈轻型经过,毒血症症状及中枢神经系统症状较轻;弛张热,热程7~11天;无皮疹,或仅有稀少斑丘疹;散发,无季节性,大年龄组发病率明显较高。

【实验室检查】

(一) 血、尿常规

白细胞计数多在正常范围内,中性粒细胞常升高,嗜酸性粒细胞减少或消失;血小板常减少。尿蛋白常阳性。

(二) 脑脊液检查

有脑膜刺激征者脑脊液白细胞和蛋白稍增高,糖常在正常范围。

(三) 血清学检测

1. 外斐反应 过去流行性斑疹伤寒的诊断主要依靠外斐试验(Weil-Felix test,变形杆菌OX_{19}凝聚试验),利用变形杆菌的某些菌株的菌体抗原代替立克次体抗原以检测相应抗体的凝集反应,当抗体效价≥1:160或病程中有4倍以上增高者有诊断价值。但特异性差,不能与地方性斑疹伤寒鉴别,与回归热螺旋体、布鲁杆菌和结核杆菌等发生交叉凝集而出现假阳性。复发型斑疹伤寒的外斐试验往往呈阴性。

2. 立克次体凝集反应 以普氏立克次体颗粒抗原与患者血清作凝集反应,特异性强,阳性率高。效价1:40即为阳性。病程第5病日阳性率达85%,第16~20病日可达100%。此方法虽然与莫氏立克次体有一定交叉,但后者效价较低,故仍可与莫氏立克次体相鉴别。

3. 补体结合试验 补体结合抗体在病程第1周内即可达有意义的效价(≥1:32),第1周阳性率为50%~70%,第2周可达90%以上,低效价可维持10~30年,故可用于流行病学调查。以提纯的普氏立克次体颗粒性抗原作补体结合试验,不仅有组特异性,且有种特异性,故可用以区别流行性斑疹伤寒和地方性斑疹伤寒。

4. 间接血凝试验 用斑疹伤寒立克次体可溶性抗原致敏绵羊或家兔的红细胞,进行微量间接血凝试验。其灵敏度较外斐氏及补体结合试验高,特异性强,与其他群立克次体无交叉反应,便于流行病学调查及早期诊断。但不易区分普氏、莫氏立克次体和复发次体型斑疹伤寒。

5. 间接免疫荧光试验 用两种斑疹伤寒立克次体作抗原进行间接免疫荧光试验,检查抗体,特异性强,灵敏度高,可鉴别流行性斑疹伤寒与地方性斑疹伤寒。检测特异性IgM及IgG抗体,IgM抗体的检出有早期诊断价值。

(四) 病原体分离

一般不用于临床诊断。取发热期(最好5病日以内)患者血液3~5ml接种于雄性豚鼠腹腔,7~10天豚鼠发热,阴囊仅有轻度发红而无明显肿胀,取其睾丸鞘膜和腹膜刮片或取脑、肾上腺、脾组织涂片染色镜检,可在细胞质内查见大量立克次体。亦可将豚鼠脑、肾上腺、脾等组织制成悬液接种鸡胚卵黄囊分离立克次体。

(五) 核酸检测

用DNA探针或PCR方法检测普氏立克次体核酸特异性好、快速、敏感,有助于早期诊断。

笔记

【并发症】

支气管肺炎、心肌炎、中耳炎及腮腺炎，也可并发感染性精神病及指(趾)、鼻尖等坏疽，现已少见。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

流行病学资料：当地有斑疹伤寒流行或 1 个月内去过流行区，有虱叮咬史及与带虱者接触史。出现发热、剧烈头痛、皮疹与中枢神经系统症状；外斐反应的滴度较高(1∶160 以上)或呈 4 倍以上升高即可诊断。有条件也可加做其他血清学试验。

(二) 鉴别诊断

1. 其他立克次体病　恙虫病患者恙螨叮咬处可有焦痂和淋巴结肿大，变形杆菌 OX_K 凝集试验阳性。Q 热除发热及头痛外无皮疹，主要表现为间质性肺炎，外斐试验阴性，贝纳立克次体的血清学试验阳性。与地方性斑疹伤寒的鉴别见表 3-1。

表 3-1　流行性斑疹伤寒和地方性斑疹伤寒的鉴别

	流行性斑疹伤寒	地方性斑疹伤寒
病原	普氏立克次体	莫氏立克次体
疾病性质	中度至重度，神经症状明显	轻度至中度流行特点
流行性	多发生于冬、春季	地方散发性，一年四季都可发生，但更多见于夏、秋季
皮疹	斑丘疹，瘀点或瘀斑常见；多遍及全身	斑丘疹；稀少
血小板减少	常见	不常见
外斐试验	强阳性，1∶320~1∶5120	1∶160~1∶640
接种试验	病原体一般不引起豚鼠睾丸肿胀；偶可引起但甚轻	病原体引起豚鼠睾丸严重肿胀
病死率(%)	6~30	<1

2. 伤寒　多见于夏、秋季，起病较缓慢，全身中毒症状较轻，皮疹出现较晚，特征性表现如淡红色玫瑰疹、数量较少、多见于胸腹；可有相对缓脉。白细胞减少，肥达反应阳性，诊断依赖于血和(或)骨髓培养出伤寒杆菌。

3. 回归热　体虱传播，发病季节和临床表现相近，皮疹少见；但发热间断数天后可再发热，发热时患者血液和骨髓涂片可见螺旋体。

4. 钩端螺旋体病　夏、秋季节发病，有疫水接触史。无皮疹，多有腹股沟和(或)腋窝淋巴结肿大，腓肠肌压痛明显。可有黄疸、出血或咯血。钩端螺旋体补体结合试验或显微镜下凝集试验阳性。乳胶凝集试验有助于早期诊断。

5. 流行性出血热　有明显的区域性。以发热、出血、休克和肾损害为主要表现，典型患者有发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期 5 期经过。血清检测特异性 IgM 抗体而确诊。

【预后】

预后与病情轻重、年龄、治疗早晚、有无并发症等有关。早期诊断及有效的治疗预后良好。老年人、孕妇及合并严重并发症者预后不良，及时治疗的病死率 <1.5%。

笔记

【治疗】

(一) 一般治疗

卧床休息,供给足够的热量,维持水、电解质平衡。做好护理防止并发症的发生。

(二) 病原治疗

病原治疗是本病的主要治疗措施。多种能抑制细菌的抗生素,如多西环素(doxycycline)、四环素(tetracycline)常规剂量给药对本病及复发型斑疹伤寒均具特效,服药后12~24小时病情即有明显好转,热退后再用3~4天。氯霉素也有效,因有骨髓抑制而不作为首选。磺胺类药物可加重病情,禁止应用。

(三) 对症治疗

剧烈头痛者予以止痛镇静剂。有严重毒血症症状伴低血容量者可考虑补充血浆、低分子右旋糖酐等,并短期应用肾上腺皮质激素;慎用退热剂,以防大汗虚脱。

【预防】

改善卫生条件、个人卫生知识的普及、灭虱是预防本病的关键措施。

(一) 管理传染源

早期隔离患者,并对其予以灭虱处理。密切接触者医学观察21天。

(二) 切断传播途径

防虱、灭虱是关键。加强卫生宣教,勤沐浴更衣。发现患者后,同时对患者及接触者进行灭虱。

(三) 保护易感者

对疫区居民及新入疫区人员进行疫苗接种,国内常用鼠肺灭活疫苗。第一年注射3次,以后每年加强1次,6次以上可获较持久的免疫力。减毒E株活疫苗曾在国外被广泛使用,但因其较重的不良反应,现已较少使用。新一代的DNA疫苗将有望控制流行性斑疹伤寒。

二、地方性斑疹伤寒

地方性斑疹伤寒(endemic typhus)又称鼠型斑疹伤寒(murine typhus)或蚤传斑疹伤寒(flea-borne typhus),是由莫氏立克次体(Rickettsia mooseri)引起,以鼠蚤为传播媒介的急性传染病。其临床表现与流行性斑疹伤寒相似,但病情较轻、病程短,病死率极低。

【病原学】

莫氏立克次体的形态、染色特点、生化反应、培养条件及抵抗力均与普氏立克次体相似。但具以下不同点:形态上多形性不明显,多为短丝状;两者有相同的耐热可溶性抗原而有交叉反应,而具有不同的不耐热型颗粒抗原,可用补体结合试验或立克次体凝聚试验区别;接种雄性豚鼠可引起阴囊及睾丸明显肿胀;对豚鼠、大鼠和小鼠均有明显的致病性,莫氏立克次体接种能使其感染并有致死性,亦可用于分离及保存病原体或传代。

【流行病学】

(一) 传染源

家鼠为本病的主要传染源,莫氏立克次体通过鼠蚤在鼠间传播。鼠感染后不立即死亡,而鼠蚤只在鼠死后才叮咬人而使人受感染。此外,患者及牛、羊、猪、马、骡等也可能作为传染源。

(二) 传播途径

笔记

主要通过鼠蚤的叮咬传播。鼠感染后,立克次体在其血液内循环,此时鼠蚤吸血,莫氏立克

次体随血入蚤肠细胞大量繁殖，鼠蚤叮咬人时不是直接将莫氏立克次体注入人体内，但可同时排出含病原体的粪便和呕吐物污染伤口，立克次体经抓破处进入人体；蚤被压碎后，其体内病原体可经同一途径侵入。进食被病鼠排泄物污染的食物也可患病。蚤干粪内的病原体偶可形成气溶胶，经呼吸道和眼结膜使人受染。如有虱寄生人体，亦可作为传播媒介。

（三）易感性

人群普遍易感，感染后可获强而持久的免疫力，与流行性斑疹伤寒有交叉免疫。

（四）流行特征

本病属自然疫源性疾病，全球散发，多见于热带和亚热带。国内华北、西南、西北诸省发病率较高。以晚夏和秋季多见，可与流行性斑疹伤寒同时存在于同一地区。

【发病机制与病理解剖】

与流行性斑疹伤寒相似，但病变较轻。

【临床表现】

潜伏期1~2周，临床表现与流行性斑疹伤寒相似，但症状轻，病程短。

（一）发热

大多起病急骤，为稽留热或弛张热，体温一般为39℃左右，持续9~14天，最短4天，最长25天，伴全身酸痛、显著头痛、结膜充血等。

（二）皮疹

50%~80%患者有皮疹。出现时间及特点与流行性斑疹伤寒相似，皮疹数量少，且出血性皮疹少见，但足底及手掌有时可见

（三）中枢神经系症状

大多表现为头痛、头晕、失眠等轻度神经系统症状，听力减退、失眠、烦躁不安，脑膜刺激征、谵妄、昏迷、大小便失禁等少见。

（四）其他

大多有便秘、恶心、呕吐、腹痛等，约50%患者伴脾脏轻度肿大，肝大者较少。其他脏器很少受累，并发症少见，以支气管炎最多见。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞总数及分类多正常，少数于病程早期出现血小板减少。

（二）生化检查

约90%患者血清AST、ALT、ALP和LDH轻度升高。

（三）免疫学检测

外斐反应亦阳性，但滴度较低。用莫氏立克次体特异性抗原作补体结合试验和立克次体凝集试验等可鉴别。

（四）病原体分离

将发热期患者血液接种入雄性豚鼠腹腔内，接种后5~7天动物发热，阴囊因睾丸鞘膜炎而肿胀，鞘膜渗出液涂片可见肿胀的细胞质内有大量的病原体。

【诊断】

本病的临床表现无特异性，且病情较轻，容易漏诊。流行病学资料对诊断有帮助。对流行区发热患者或发病前1个月内去过疫区者，应警惕本病的可能。外斐反应有筛选价值，进一步

笔记

诊断依赖于补体结合试验和立克次体凝集试验等。

【鉴别诊断】

鉴别诊断见流行性斑疹伤寒。

【预后】

预后良好,病死率低。

【治疗】

治疗同流行性斑疹伤寒,国内报道多西环素疗效优于四环素。近来使用氟喹诺酮类,如环丙沙星、氧氟沙星和培氟沙星等对本病治疗也有效。患者的体温常于开始治疗后 1~3 天内降至正常;体温正常后再用药 3~4 天。

【预防】

1. 主要是灭鼠灭蚤,对患者及早隔离治疗。
2. 因本病多散发,故一般不疫苗接种。疫苗接种对象为灭鼠工作人员及与莫氏立克次体有接触的实验室工作人员。

（赵英仁）

参考文献

1. 杨绍基,任红．传染病学．第 7 版．北京:人民卫生出版社,2008.
2. Bechah Y. Epidemic typhus.Lancet Infect Dis,2008,8(7):417-426.

第二节 恙 虫 病

恙虫病(tsutsugamushi disease)又名丛林斑疹伤寒(scrub typhus),是由恙虫病东方体(Orientia tsutsugamushi)引起的一种急性自然疫源性传染病。鼠类是主要的传染源。本病通过恙螨幼虫(chigger)叮咬传播给人。临床上以叮咬部位焦痂(eschar)或溃疡形成、发热、皮疹、淋巴结肿大、肝脾肿大以及周围血液白细胞数减少等为特征。

【病原学】

恙虫病东方体呈球形或球杆状,大小为(0.3~0.6)μm×(0.5~1.5)μm。专性细胞内寄生,在细胞质内靠近细胞核旁成堆排列。革兰染色呈阴性,但以吉姆萨染色显色较好,呈紫蓝色。恙虫病东方体呈二分裂方式进行繁殖,在原代鼠肾细胞、原代鸡胚细胞、Hela 细胞中生长良好,用鸡胚卵黄囊接种可分离本病病原体,亦可通过动物实验如小鼠腹腔内接种来分离病原体。

恙虫病东方体与变形杆菌 OX_K 株有交叉免疫原性,临床上利用变形杆菌 OX_K 的抗原与患者的血清进行凝集反应,有助于本病的诊断。

恙虫病东方体抵抗力弱,有自然失活、裂解倾向,不易保存,即使在液氮中亦仅存活 1 年左右。对各种消毒方法都很敏感,如在 0.5% 苯酚溶液中或加热至 56℃,10 分钟即死亡。对氯霉素、四环素类和红霉素类均极敏感,但能耐受青霉素类、头孢菌素类及氨基糖苷类抗生素。

笔记

【流行病学】

本病主要流行于亚洲太平洋地区，尤以东南亚多见。在我国，本病流行区包括广东、福建、广西、江西、湖南、云南、四川、贵州、西藏、安徽、陕西、江苏、浙江、山东、台湾和海南等省、自治区，以东南沿海地区为多发。

(一) 传染源

鼠类是主要传染源。我国广东省的市镇以家鼠为主，而农村以社鼠、黄毛鼠为主。此外，兔、猪、猫和鸡等也能感染本病。恙螨被恙虫病东方体感染后，可经卵传给后代，故亦能起到传染源的作用。人患本病后，虽然血液中也有恙虫病东方体，但被恙螨幼虫叮咬的可能性极小，故患者作为传染源的意义不大。

(二) 传播途径

恙螨(mite)是本病的传播媒介。能传播本病的恙螨有数十种，在我国最主要的是地里纤恙螨和红纤恙螨。恙螨的生活周期包括卵、幼虫、蛹、稚虫和成虫5期，其中只有幼虫是寄生性，当人在疫区的草地上工作、活动或坐卧时，被带有病原体的幼虫叮咬而得病。

(三) 人群易感性

人对本病普遍易感。从事野外劳动、较多接触丛林杂草的青壮年因暴露机会多而发病率较高。

(四) 流行特征

本病一般为散发，但亦可发生流行。我国南北流行的季节有差异，南方省区多发生于夏、秋季，见于5~11月，以6~8月为高峰，与此期间降雨集中引起地面恙螨扩散有关。但北方省份多发于秋、冬季，发病以9~12月为多，流行高峰出现在10月，与恙螨及野鼠的密度增加有关。

【发病机制】

病原体从恙螨幼虫叮咬处侵入人体，先在叮咬局部组织细胞内繁殖，引起局部的皮肤损害，继而直接或经淋巴系统进入血流，形成恙虫病东方体血症。恙虫病东方体死亡后所释放的毒素是引起全身毒血症状和多脏器病变的主要因素。

本病的基本病理变化为全身小血管炎、血管周围炎及单核吞噬细胞增生。被恙螨叮咬的局部皮肤先有充血、水肿，形成小丘疹，继成小水疱，水疱中央坏死、出血，形成圆形或椭圆形的黑色痂皮，称为焦痂。痂皮脱落可呈溃疡。焦痂或溃疡附近的淋巴结显著肿大，并可伴全身淋巴结肿大。肝脾因充血及单核吞噬细胞增生而肿大，可出现局灶性或弥漫性心肌炎、出血性肺炎、间质性肾炎及淋巴细胞性脑膜炎等。

【临床表现】

潜伏期4~20天，常为10~14天。一般无前驱症状，起病急骤，体温迅速上升，1~2天内达39~41℃，多呈弛张热型，亦可呈持续热型或不规则热型，持续1~3周。常伴有寒战、剧烈头痛、全身酸痛、疲乏、嗜睡、食欲下降、恶心、呕吐等，体征可有颜面及颈胸部潮红、结膜充血、焦痂或溃疡、淋巴结肿大、皮疹、肝脾肿大等。病程进入第2周后，病情常加重，可出现神经系统、循环系统、呼吸系统的症状。少数患者可有广泛的出血现象，如鼻出血、胃肠道出血等。危重病例呈严重的多器官损害，出现心、肝、肾功能衰竭及循环衰竭，还可发生弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation)。第3周后，患者体温渐降至正常，症状减轻至消失，并逐渐康复。但如未及时得到有效的病原治疗，部分患者可病重死亡。

恙虫病具有一些特征性体征，对于诊断有重要价值，分述如下：

(一) 焦痂与溃疡

焦痂与溃疡为本病之特征，对临床诊断最具意义。可见于 70%~100% 的患者。人被受感染的恙螨幼虫叮咬后，局部随即出现红色丘疹，继成水疱，然后发生坏死和出血，随后结成黑色痂皮，形成焦痂。焦痂呈圆形或椭圆形，大小不等，直径可为 2~15mm，多为 4~10mm。其边缘突起，如堤围状，周围有红晕，如无继发感染，则不痛不痒，也无渗液。痂皮脱落后即成溃疡，其基底部为淡红色肉芽创面，起初常有血清样渗出液，而后逐渐减少，形成一个光洁的凹陷面，偶有继发性化脓现象。多数患者仅有 1 个焦痂或溃疡，偶见 2~3 个，亦有多至 11 个的报告。焦痂可见于体表任何部位，但由于恙螨幼虫喜好叮咬人体湿润、气味较浓以及被压迫的部位，故焦痂多见于腋窝、外生殖器、腹股沟、会阴、肛周和腰背等处。患者发病时通常已有焦痂，因此体查时应细致，以免遗漏。

(二) 淋巴结肿大

焦痂附近的局部淋巴结常明显肿大（可借此寻找焦痂），大者如核桃，小者如蚕豆，可移动，常伴疼痛和压痛，不化脓，多见于腹股沟、腋下、耳后等处，消退较慢，在疾病的恢复期仍可扪及。全身表浅淋巴结常轻度肿大。

(三) 皮疹

皮疹多出现于病程的第 4~6 天，少数病例可于发病时即出现，或迟至第 14 天才出现。发生率各地报道差别较大（35.34%~100%），可能与就诊时病期不同及病情轻重程度不同有关。皮疹常为暗红色充血性斑丘疹，少数呈出血性，不痒，大小不一，直径为 2~5mm，多散在分布于躯干和四肢，面部很少，手掌和脚底部更少，极少数可融合成麻疹样皮疹。皮疹持续 3~7 天后消退，不脱屑，可遗留少许色素沉着。有些患者于病程第 7~10 天可在口腔软、硬腭及颊部黏膜上发现黏膜疹或出血点。

(四) 肝脾肿大

肝肿大占 10%~30%，脾肿大占 30%~50%，质软，表面平滑，可有轻微触痛。

【并发症】

较常见的并发症是中毒性肝炎，支气管肺炎，心肌炎，脑膜脑炎，消化道出血和急性肾功能衰竭等。

【诊断】

(一) 流行病学资料

发病前 3 周内是否到过恙虫病流行区，在流行季节有无户外工作、露天野营或在林地草丛上坐、卧等。

(二) 临床表现

起病急、高热、颜面潮红、焦痂或溃疡、皮疹、浅表淋巴结肿大、肝脾肿大。尤以发现焦痂或特异性溃疡最具临床诊断价值。对怀疑患本病的患者应仔细寻找焦痂或溃疡，它多位于肿大、压痛的淋巴结附近。

(三) 实验室检查

1. 血象 周围血白细胞数多减少或正常，重型患者或有并发症时可增多，分类常有中性粒细胞核左移、淋巴细胞数相对增多。

2. 血清学检查

(1) 变形杆菌 OX_K 凝集试验（外裴反应 Weil-Felix reaction）：患者血清中的特异性抗体能与变形杆菌 OX_K 抗原起凝集反应，为诊断提供依据。外裴反应最早可于第 4 病日出现阳性，到病程第 1 周末约 30% 阳性，第 2 周末约为 75%，第 3 周可达 90% 左右，效价自 1∶160~1∶1280 不等。

笔记

第4周阳性率开始下降，至第 8~9 周多转为阴性。效价在 1∶160 或以上有诊断意义。若在病程中隔周进行检查，如效价升高 4 倍以上，则诊断意义更大。本试验的特异性较低，其他疾病如钩端螺旋体病也可出现阳性。

(2) 补体结合试验：阳性率较高，特异性较强。补体结合抗体在体内的持续时间较长，可达 5 年左右。最好选用当地流行株作抗原或采用多价抗原，这样可提高检测的阳性率。

(3) 免疫荧光试验：用间接免疫荧光试验检测血清中特异性抗体，在病程的第 1 周末开始出现阳性，第 2~3 周末达高峰，2 个月后效价逐渐下降，但可持续数年。

(4) 斑点免疫测定（dot immunoassay）：用于检测患者血清中的特异性 IgM 或 IgG 抗体，其中特异性 IgM 抗体的检测有早期诊断价值。该法敏感性高，特异性强，可区分各种血清型。

(5) 酶联免疫吸附试验（ELISA）与酶免疫测定（EIA）：可作各种血清型恙虫病东方体的特异性 IgM 或 IgG 抗体检测，敏感度和特异性与斑点免疫测定相仿，亦可用于血清分型，但操作更简便。

3. 病原学检查

(1) 病原体分离：可采用动物实验、鸡胚卵黄囊接种或 HeLa 细胞培养等方法分离恙虫病东方体。

(2) 分子生物学检查：采用聚合酶链反应（PCR）技术可检测细胞、血液等标本中的恙虫病东方体基因，具有敏感度高、特异性强的特点，对于本病诊断及血清型的鉴定有一定价值。

【鉴别诊断】

本病主要与钩端螺旋体病、斑疹伤寒、伤寒进行鉴别，其他如流行性感冒、疟疾、败血症、登革热和肾综合征出血热等均应注意鉴别。

【预后】

若能早期诊断及有效的病原治疗，绝大部分患者预后良好。应用有效抗生素治疗后病死率已降低至 1%~5%。死亡病例多发生于病程第 3 周后，因多器官功能衰竭、肺或消化道大出血而死亡。

【治疗】

（一）一般治疗

宜卧床休息，进食易于消化的食物，加强护理，注意口腔卫生，定时翻身。重症患者应加强观察，及时发现各种并发症和合并症，采取适当的治疗措施。高热可用冰敷、乙醇拭浴等物理降温，酌情使用解热药物，但慎用大量发汗的解热药。烦躁不安时可适量应用镇静药物。

（二）病原治疗

氯霉素（chloramphenicol）、四环素和红霉素对本病有良好疗效，用药后大多在 1~3 天内退热。氯霉素剂量，成人 2g/d，儿童 25~40mg/（kg·d），4 次分服，口服困难者可静脉滴注给药。热退后剂量减半，再用 7~10 天，以防复发。四环素的剂量与氯霉素相同，但四环素对儿童的不良反应较多，宜慎用。红霉素的成人剂量为 1g/d。

此外，多西环素（doxycycline）、罗红霉素（roxithromycin）、阿奇霉素（azithromycin）、诺氟沙星（norfloxacin）、甲氧苄啶（TMP）等，对本病亦有疗效。然而，青霉素类、头孢菌素类和氨基糖苷类抗生素对本病无治疗作用。

少数患者可出现复发，用相同的抗生素治疗同样有效。

笔记

【预防】

(一) 控制传染源

主要是灭鼠。应采取综合措施,用各种捕鼠器与药物灭鼠相结合。常用的灭鼠药物有磷化锌、安妥和敌鼠等。患者不必隔离,接触者不检疫。

(二) 切断传播途径

关键是避免恙螨幼虫叮咬。不要在草地上坐卧,在野外工作活动时,必须扎紧衣袖口和裤脚口,并可涂上防虫剂,如邻苯二甲酸二苯酯或苯甲酸苄酯等。此外,应改善环境卫生,除杂草,消除恙螨滋生地,或在丛林草地喷洒杀虫剂消灭恙螨。

(三) 保护易感人群

目前恙虫病疫苗尚处于实验研究阶段。

(李 刚)

参考文献

1. 杨绍基,任红. 传染病学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008.

2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone, 2009.

第三节 人无形体病

人粒细胞无形体病(human granulocytic anaplasmosis,HGA)也称无形体病,是由嗜吞噬细胞无形体(anaplasma phagocytophilum)侵染人末梢血中性粒细胞引起的一种急性、发热性、全身性疾病,以头痛、肌痛、全血细胞减少和血清转氨酶升高为主要表现,是经蜱传播的人兽共患自然疫源性疾病。该病呈世界性分布。本病在我国是新发传染病。2006年,我国在安徽省发现人粒细胞无形体病病例。该病的临床症状是非特异性的,虽然通常表现为轻症,但如果误诊、误治或在免疫抑制的患者,可能会导致严重甚至致命的结果。

【病原学】

嗜吞噬细胞无形体是引起人粒细胞无形体病的病原,属于立克次体目无形体科。嗜吞噬细胞无形体曾被命名为"人粒细胞埃立克体(human granulocytic ehrlichiosis,HE)",后来的系统发育学研究发现,应该将其单独列为无形体科、无形体属中的一新种,于2003年命名为人粒细胞无形体。

嗜吞噬细胞无形体为革兰染色阴性专性细胞内寄生菌;菌体呈球形、卵圆形、梭标形等多形性,菌体平均长度为0.2~1.0μm。无形体感染中性粒细胞后,以膜包裹的包涵体形式生存和繁殖,用Giemsa法染色,其包涵体在胞质内被染成紫色,在光学显微镜下呈桑葚状,每个包涵体含有数个到数十个菌体,多见于嗜吞噬细胞无形体感染早期的血涂片中。

【流行病学】

(一) 传染源

嗜吞噬细胞无形体的储存宿主有白足鼠(peromyscus leucopus)、野鼠类(clethri dnomysgapperi)等。在欧洲,发现红鹿、牛、羊等可持续感染嗜吞噬细胞无形体。动物宿主持续感染是病原体维

持自然循环的基本条件。

近年来的研究发现，在美国的部分地区及欧洲大多数国家中，有蜱类存在的地区，往往嗜吞噬细胞无形体感染率比较高。国外嗜吞噬细胞无形体的传播媒介主要是硬蜱属的某些种（如肩突硬蜱、篦子硬蜱等）。我国曾在黑龙江、内蒙古和新疆等地的全沟硬蜱中检测到嗜吞噬细胞无形体，除了全沟硬蜱群外，在森林革蜱、嗜群血蜱、草原革蜱中均扩增出人粒细胞无形体 16S rRNA 基因序列。

（二）传播途径

无形体病主要通过蜱叮咬传播。蜱叮咬携带病原体的宿主动物（主要有鼠、鹿、牛、羊等野生和家养动物）后再叮咬人，病原体可随之进入人体。此外，直接接触危重患者或带菌动物的血液等体液也会导致本病传播。

（三）易感人群

人对嗜吞噬细胞无形体普遍易感，各年龄组均可发病。至于病后或隐性感染后可否获得免疫力，目前还不完全清楚。高危人群主要为接触蜱等传播媒介的人群，如疫源地（主要为森林、丘陵地区）的居民、劳动者及旅游者等。与人粒细胞无形体病危重患者密切接触、直接接触患者血液或呼吸道分泌物等的人员，如不注意防护，也有感染的可能。

（四）地理分布和发病季节特点

人粒细胞无形体病主要分布在欧美国家，但在中东和亚洲也有该病的存在。该病的地理分布与莱姆病的地区分布相似，在我国莱姆病的流行区亦应关注此病。该病全年均有发病，夏季蜱活动频繁的月份 5~10 月为发病高峰。

【发病机制与病理解剖】

嗜吞噬细胞无形体通过蜱的叮咬进入体内，并经微血管或淋巴管进入有关的脏器。无形体结构上无菌毛和荚膜，缺乏脂多糖和肽聚糖，因此推测无形体进入粒细胞主要通过受体介导的内吞途径。

无形体感染粒细胞后可导致细胞功能明显改变，例如使内皮细胞的黏附功能、循环移动功能、脱颗粒作用以及吞噬功能明显下降，可影响宿主细胞基因转录、细胞凋亡，使细胞因子产生紊乱、吞噬功能缺陷，进而造成免疫病理损伤。

另外，嗜吞噬细胞无形体感染后可诱发机体的免疫应答，产生的抗无形体抗体可与宿主细胞表面的无形体抗原结合，介导免疫活性细胞对宿主细胞的攻击。由于该类病原体属于细胞内寄生菌，故细胞免疫（特别是 $CD4^+$ T 淋巴细胞）在清除病原体的同时，在机体的组织损伤中也发挥着重要作用。

人粒细胞无形体病主要病理改变为全身性、多器官淋巴细胞浸润、肝脏、脾脏和淋巴结单核细胞增生。嗜吞噬细胞无形体的主要靶细胞为成熟的粒细胞，免疫组化检查发现血液、脾脏、肺脏、肝脏等器官的中性粒细胞中存在嗜吞噬细胞无形体，感染器官组织有较明显的病理改变。

【临床表现】

潜伏期为 5~21 天。

临床表现是非特异的，包括发热、畏寒、头痛、肌痛。在大多数情况下，人粒细胞无形体病表现为轻度、自限性疾病，大多数患者甚至无须抗生素治疗，在 30 天内所有的临床症状和体征消失。然而，严重的感染病例，则表现为致命的结果。在老年患者、免疫抑制剂治疗患者，慢性炎症性疾病或潜在的恶性疾病患者，可伴有心、肝、肾等多脏器功能损害，并出现相应的临床表现。

重症患者可有间质性肺炎、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征以及继发细菌、病毒及真菌等感染。少数患者可因严重的血小板减少及凝血功能异常，出现皮肤、肺、消化道等出血表现，如不

笔记

及时救治，可因呼吸衰竭、急性肾衰等多脏器功能衰竭以及弥散性血管内凝血死亡。

由粒细胞无形体导致的慢性感染在人类中尚无报道。

体格检查可见表情淡漠，相对缓脉，少数患者可有浅表淋巴结肿大及皮疹。

【实验室检查】

1. 血常规及生化检查

(1) 外周血常规：白细胞减少、血小板降低，严重者呈进行性减少，异型淋巴细胞增多。其中白细胞、血小板减少可作为早期诊断的重要线索。

(2) 尿常规：蛋白尿、血尿、管型尿。

(3) 合并脏器损害的患者：肝、肾功能异常；心肌酶谱升高；肝功转氨酶轻度升高，少数患者出现血淀粉酶、尿淀粉酶和血糖升高。部分患者凝血酶原时间延长，纤维蛋白原降解产物升高。可有血电解质紊乱，如低钠、低氯、低钙等。

2. 血清及病原学检测 在抗生素治疗开始前，血标本可通过涂片检测、PCR、用 HL60 细胞进行培养来检测人粒细胞无形体。

在血涂片中发现中性粒细胞内的特征性桑葚状包涵体是最快速的诊断方法，但这样的包涵体通常数量少且有时不存在。

最敏感的诊断方法是用间接免疫荧光抗体（IFA）检测急性期和恢复期血清（仅检测急性期的血清是不够敏感的）。对已经接受抗菌治疗的患者血清检测是诊断的唯一方法。

粒细胞无形体抗原免疫组化染色不是一个常用的诊断方法。

全血或血细胞标本 PCR 检测嗜吞噬细胞无形体特异性核酸。

细胞培养分离到病原体。

【诊断】

依据流行病学史、临床表现和实验室检查结果进行诊断。

(一) 流行病学史

1. 发病前 3 周内有被蜱叮咬史。
2. 在有蜱活动的丘陵、山区（林区）工作或生活史。
3. 直接接触过危重患者的血液等体液。

(二) 临床表现

急性起病，主要症状为发热（多为持续性高热，可高达 40℃以上）、寒战、全身不适、乏力、头痛、肌肉酸痛，以及恶心、呕吐、厌食、腹泻等。个别重症病例可出现皮肤瘀斑、出血，伴多脏器损伤、弥散性血管内凝血等。

(三) 实验室检查

前述的血常规、生化检查，血清及病原学检测结果有助于诊断。

(四) 诊断标准

1. 疑似病例 具有上述流行病学史、临床表现和血常规及生化检查。部分病例可能无法获得明确的流行病学史。

2. 临床诊断病例 疑似病例同时在血涂片中发现中性粒细胞内的特征性桑葚状包涵体和间接免疫荧光抗体（IFA）检测急性期和恢复期血清抗体阳性。

3. 确诊病例 疑似病例或临床诊断病例同时具备下述三项中的任意一项：

(1) 恢复期血清抗体滴度较急性期抗体有 4 倍及以上升高。

(2) 全血或血细胞标本 PCR 检测嗜吞噬细胞无形体特异性核酸阳性。

(3) 细胞培养分离到病原体。

笔记

【鉴别诊断】

(一) 其他蜱传疾病、立克次体病

人单核细胞埃立克体病(HME)、斑疹伤寒、恙虫病、斑点热以及莱姆病等,可通过相应的抗体和病原学检测来鉴别。

(二) 发热、血白细胞、血小板降低的疾病

伤寒,血液系统疾病,如血小板减少性紫癜、粒细胞减少、骨髓异常增生综合征等,可通过血培养、骨髓穿刺及相应病原体检测进行鉴别。还需与免疫系统疾病相鉴别,如皮肌炎、系统性红斑狼疮、风湿热,可通过自身抗体等免疫学指标进行鉴别。

(三) 发热、出血及酶学升高的疾病

流行性出血热、登革热等,可通过临床经过及实验室检查鉴别。

(四) 新型布尼亚病毒感染引起的发热伴血小板减少综合征

该病毒为新发现的布尼亚病毒科白蛉病毒属,部分病例发病前有明确的蜱叮咬史,病原学检测有助于鉴别。

(五) 其他

如支原体感染、钩端螺旋体病、鼠咬热、药物反应等。

【治疗】

病原治疗。

所有怀疑为人粒细胞无形体病且有症状的患者应该用抗生素治疗,避免出现并发症。抗生素治疗应早期进行。

1. 多西环素 为首选药物。成人口服:每次100mg,1天2次,疗程10天。对重症患者可考虑静脉给药。10天疗程的方案也适用于儿童,但为减少多西环素对儿童的毒性,建议儿童剂量为:4mg/(kg·d),分两次(最大剂量为每次100mg)口服(对不能口服的患儿采取静脉给药)。8岁以上儿童采用10天的疗程即可。对于病情严重小于8岁的不伴有莱姆病的儿童可缩短疗程为4~5天(即发热缓解后3天)。采用短疗程治疗的儿童应密切观察,确保临床和实验室异常的恢复。

使用多西环素超过48小时发热仍持续,可考虑排除人粒细胞无形体病的诊断,或同时感染其他疾病。

2. 利福平 对多西环素过敏、妊娠、小于8岁的儿童轻症人粒细胞无形体病患者,多西环素不是最佳选择,可选用利福平口服,成人每次300mg,每天2次,儿童10mg/kg,每天2次(最大剂量为每次300mg)。疗程7~10天。

对于血清粒细胞无形体抗体阳性但无症状的个体不建议进行病原治疗。

人粒细胞无形体病患者使用糖皮质激素后可能会加重病情并增强疾病的传染性。对中毒症状明显的重症患者,在使用有效抗生素进行治疗的情况下,可适当使用糖皮质激素。

【预后】

大多数感染的患者没有更多的临床症状而恢复,发病患者中的1/3~1/2需要住院接受治疗。如能及时处理,绝大多数患者预后良好。病死率为0.5%。如出现脓毒血症、中毒性休克、中毒性心肌炎、急性肾功能不全、呼吸窘迫综合征、弥散性血管内凝血及多脏器功能衰竭等严重并发症的患者,预后差。

【预防】

1. 避免蜱叮咬是降低感染风险的主要措施。

笔记

2. 发现蜱叮咬后尽快除去蜱。

3. 媒介与宿主动物的控制。

4. 患者的管理 对患者的血液、分泌物、排泄物及被其污染的环境和物品，应进行消毒处理。一般不需要对患者实施隔离。

（牛俊奇）

参考文献

1. 中华人民共和国卫生部办公厅．人粒细胞无形体病预防控制技术指南（试行）.中华实验和临床感染病杂志电子版，2010，4(3)：350-365.

2. 喻艳林．人粒细胞无形体病的诊治进展．中国临床药理学与治疗学，2007，12(9)：980-983.

3. Wormser GP.The clinical assessment，treatment，and prevention of lyme disease，human granulocytic anaplasmosis and babesiosis：clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America.Clin Infect Dis，2006，43：1089-1134.

4. Zhang LJ. Nosocomial transmission of human granulocytic anaplasmosis in China. JAMA，2008，300(19)：2263-2270.

笔记

第四章　细菌性传染病

第一节　伤寒与副伤寒

一、伤　　寒

伤寒(typhoid fever)是由伤寒沙门菌(*Salmonella typhi*)引起的一种急性肠道传染病。临床特征为持续发热、表情淡漠、相对缓脉、玫瑰疹、肝脾大和白细胞减少等。有时可出现肠出血、肠穿孔等严重并发症。

【病原学】

伤寒沙门菌属沙门菌属D组,革兰染色阴性,在(0.6~1)μm×(2~3)μm之间。伤寒沙门菌于普通培养基中即可生长,但于含胆汁的培养基中则生长更好。伤寒沙门菌具有脂多糖(lipopolysaccharide)菌体抗原(O抗原)和鞭毛抗原(flagellar,H抗原),可刺激机体产生特异性、非保护性IgM和IgG抗体。此外,该菌还有多糖毒力抗原(Vi抗原),Vi抗原的抗原性较弱,当伤寒沙门菌从人体中清除,Vi抗体也随着消失。伤寒沙门菌不产生外毒素,其菌体裂解所释放的内毒素在发病机制中起重要作用。

【流行病学】

(一) 传染源

带菌者或患者为伤寒的唯一传染源。带菌者有以下几种情形:①潜伏期带菌者,即伤寒患者在潜伏期已经从粪便排菌;②暂时带菌者,即恢复期仍然排菌但在3个月内停止者;③慢性带菌者,即恢复期排菌超过3个月者。原先有胆石症或慢性胆囊炎等胆道系统疾病的女性或老年患者容易变为慢性带菌者,少数患者可终身排出细菌,是伤寒不断传播甚至流行的主要传染源。典型伤寒患者在病程2~4周排菌量最大,每克粪便含菌量可达数十亿个,传染性强。而轻型患者由于难以被及时诊断、隔离,向外界环境排菌的可能性大,具有重要的流行病学意义。

(二) 传播途径

伤寒沙门菌通过粪-口途径传播。水源被污染是本病最重要的传播途径,常可引起暴发流行。食物被污染是传播伤寒的主要途径,有时可引起食物型的暴发流行。日常生活密切接触是伤寒散发流行的传播途径;苍蝇和蟑螂等媒介可机械性携带伤寒沙门菌引起散发流行。

(三) 人群易感性

未患过伤寒和未接种过伤寒菌苗的个体,均属易感。伤寒发病后可获得较稳固的免疫力,第二次发病少见。伤寒和副伤寒之间没有交叉免疫。

(四) 流行特征

伤寒可发生于任何季节,但以夏秋季多见。发病以学龄期儿童和青年多见。在发达国家,伤寒的发病率维持在低水平。但是,在发展中国家伤寒仍然是一种常见的传染病。

【发病机制与病理解剖】

人体摄入伤寒沙门菌后是否发病取决于所摄入细菌的数量、致病性以及宿主的防御能力。

笔记

例如，当胃酸的pH值小于2时伤寒沙门菌很快被杀灭。伤寒沙门菌摄入量达10^5以上才能引起发病，超过10^7或更多时将引起伤寒的典型疾病经过。而非特异性防御机制异常，如胃内胃酸减少和原先有幽门螺旋杆菌感染等有利于伤寒沙门菌的定位和繁殖，此时引起发病的伤寒沙门菌数量也相应降低。临床观察提示被激活的巨噬细胞对伤寒沙门菌的细胞内杀伤机制起重要作用，巨噬细胞吞噬伤寒沙门菌、红细胞、淋巴细胞及细胞碎片，称为"伤寒细胞"（typhoid cell）。伤寒细胞聚集成团，形成小结节，称为"伤寒小结"（typhoid nodule）或"伤寒肉芽肿"（typhoid granuloma），具有病理诊断意义。

未被胃酸杀灭的部分伤寒沙门菌将到达回肠下段，穿过黏膜上皮屏障，侵入回肠集合淋巴结（Peyer patches）的单核吞噬细胞内繁殖形成初发病灶；进一步侵犯肠系膜淋巴结经胸导管进入血液循环，形成第一次菌血症。此时，临床上处于潜伏期。伤寒沙门菌被单核-巨噬细胞系统吞噬、繁殖后再次进入血液循环，形成第二次菌血症。伤寒杆菌向肝、脾、胆、骨髓、肾和皮肤等器官组织播散，肠壁淋巴结出现髓样肿胀、增生、坏死，临床上处于初期和极期（相当于病程第1~3周）。在胆道系统内大量繁殖的伤寒沙门菌随胆汁排到肠道，一部分随粪便排出体外，一部分经肠道黏膜再次侵入肠壁淋巴结，使原先致敏的淋巴组织发生更严重的炎症反应，可引起溃疡形成，临床上处于缓解期（相当于病程第3~4周）。在极期和缓解期，当坏死或溃疡的病变累及血管时，可引起肠出血（intestinal bleeding）；当溃疡侵犯小肠的肌层和浆膜层时，可引起肠穿孔（enteric perforation）。随着机体免疫力的增强，伤寒沙门菌在血液和各个脏器中被清除，肠壁溃疡愈合，临床上处于恢复期。

伤寒沙门菌释放脂多糖内毒素可激活单核吞噬细胞释放白细胞介素-1和肿瘤坏死因子等细胞因子，引起持续发热、表情淡漠、相对缓脉、休克和白细胞减少等表现。

【临床表现】

潜伏期长短与伤寒沙门菌的感染量以及机体的免疫状态有关，波动范围为3~60天，通常为7~14天。

（一）典型伤寒的临床表现

1. 初期 为病程的第1周。起病缓慢，最早出现的症状是发热，发热前可伴有畏寒，寒战少见；热度呈阶梯形上升，在3~7天后逐步到达高峰，可达39~40℃。还可伴有全身疲倦、乏力、头痛、干咳、食欲减退、恶心、呕吐胃内容物、腹痛、轻度腹泻或便秘等表现。右下腹可有轻压痛。部分患者此时已能扪及增大的肝脏和脾脏。

2. 极期 为病程的第2~3周。出现伤寒特征性的临床表现。

（1）持续发热：体温上升到达高热以后，多呈稽留热型。如果没有进行有效的抗菌治疗，热程可持续2周以上。

（2）神经系统中毒症状：由于内毒素的致热和毒性作用，患者表现为表情淡漠、呆滞、反应迟钝、耳鸣、重听或听力下降，严重患者可出现谵妄、颈项强直（虚性脑膜炎的表现）甚至昏迷。儿童可出现抽搐。

（3）相对缓脉：成年人常见，并发心肌炎时，相对缓脉不明显。

（4）玫瑰疹：大约一半以上的患者，在病程7~14天可出现淡红色的小斑丘疹，称为玫瑰疹（rose spots）。直径2~4mm，压之褪色，多在10个以下，主要分布在胸、腹及肩背部，四肢罕见，一般在2~4天内变暗淡、消失，可分批出现。有时可变成压之不褪色的小出血点。

（5）消化系统症状：大约半数患者可出现腹部隐痛，位于右下腹或呈弥漫性。便秘多见。仅有10%左右的患者出现腹泻，多为水样便。右下腹可有深压痛。

（6）肝脾大：大多数患者有轻度的肝脾大。

笔记

3. 缓解期 为病程的第4周。体温逐步下降，神经、消化系统症状减轻。应注意的是，由于

本期小肠病理改变仍处于溃疡期，还有可能出现肠出血、肠穿孔等并发症。

4. 恢复期　为病程的第 5 周。体温正常，神经、消化系统症状消失，肝脾恢复正常。

由于多数患者能得到及时诊断和有效的抗菌治疗，或在病初患者使用抗生素，所以，目前具有典型表现患者较少见。

（二）其他类型

根据不同的发病年龄、机体免疫状态、是否存在基础疾病，所感染伤寒沙门菌的数量和毒力以及使用有效抗菌药物的早晚等因素，除典型伤寒之外，还有以下各种临床类型：

1. 轻型　全身毒血症状轻，病程短，1~2 周可恢复健康。多见于儿童或者发病初期使用有效抗菌药物以及曾经接受过伤寒菌苗预防的患者。由于临床特征不典型，容易出现漏诊或误诊。

2. 暴发型　急性起病，毒血症状严重，高热或体温不升，常并发中毒性脑病、心肌炎、肠麻痹、中毒性肝炎或休克等。

3. 迁延型　起病初期的表现与典型伤寒相似，但发热可持续 5 周以上至数月之久，呈弛张热或间歇热，肝脾大明显。常见于原先有慢性乙型肝炎、胆道结石或慢性血吸虫病等消化系统基础疾病的患者。

4. 逍遥型　起病初期症状不明显，患者能照常生活甚至工作，部分患者直至发生肠出血或肠穿孔才被诊断。

（三）特殊临床背景下以及病程发展阶段中伤寒的特点

1. 小儿伤寒　年龄越小临床表现越不典型。一般起病比较急，呕吐和腹泻等胃肠症状明显，热型不规则，便秘较少。多数患儿无相对缓脉，玫瑰疹较少见，肝脾大明显。外周白细胞计数可不减少。容易并发支气管炎或肺炎，肠出血和肠穿孔少见。

2. 老年伤寒　发热通常不高，多汗时容易出现虚脱。病程迁延，恢复期长。并发支气管肺炎和心力衰竭多见，病死率较高。

3. 再燃　部分患者于缓解期，体温还没有下降到正常时，又重新升高，持续 5~7 天后退热，称为再燃。此时血培养可再次出现阳性，可能与伤寒沙门菌菌血症尚未得到完全控制有关。有效和足量的抗菌药物治疗可减少或杜绝再燃。

4. 复发　大约 10%~20% 用氯霉素治疗的患者在退热后 1~3 周临床症状再度出现，称为复发。此时血培养可再获阳性结果，与病灶内的细菌未被完全清除，重新侵入血流有关。少数患者可有 2 次以上的复发。

【实验室检查】

（一）常规检查

1. 外周血象　白细胞计数一般在 $(3\sim5)\times10^9$/L 之间，中性粒细胞减少，可能与骨髓的粒细胞系统受到细菌毒素的抑制、粒细胞的破坏增加和分布异常有关。嗜酸性粒细胞减少或消失，病情恢复后逐渐回升到正常，复发时再度减少或消失。嗜酸性粒细胞计数对诊断和评估病情均有重要的参考意义。血小板计数突然下降，应警惕出现溶血尿毒综合征或弥散性血管内凝血等严重并发症。

2. 尿常规　从病程第 2 周开始可有轻度蛋白尿或少量管型。

3. 粪便常规　腹泻患者粪便可见少许白细胞。并发肠出血可出现潜血试验阳性或肉眼血便。

（二）细菌学检查

1. 血培养　病程第 1~2 周阳性率最高，可达 80%~90%，第 2 周后逐步下降，第 3 周末 50% 左右，以后迅速降低。再燃和复发时可出现阳性。

2. 骨髓培养　在病程中出现阳性的时间和血培养相仿。由于骨髓中的单核吞噬细胞吞噬

笔记

伤寒沙门菌较多，伤寒沙门菌存在的时间也较长，所以，骨髓培养的阳性率比血培养稍高，可达80%~95%。对血培养阴性或使用过抗菌药物诊断有困难的疑似患者，骨髓培养更有助于诊断。

3. 粪便培养 病程第2周起阳性率逐渐增加，第3~4周阳性最高，可达75%。

4. 尿培养 初期多为阴性，病程第3~4周的阳性率仅为25%左右。

5. 其他 十二指肠引流液培养有助于带菌者的诊断，但操作不便，一般很少使用。玫瑰疹刮取液培养在必要时亦可进行。

(三) 血清学检查

肥达试验(Widal test)，其原理是采用伤寒沙门菌菌体抗原(O)、鞭毛抗原(H)、副伤寒甲、乙、丙沙门菌鞭毛抗原共五种，采用凝集法分别测定患者血清中相应抗体的凝集效价。多数患者在病程第2周起出现阳性，第3周阳性率大约50%，第4~5周可上升至80%，痊愈后阳性可持续几个月。评价结果时，应注意以下特点：

1. 伤寒流行区的正常人群中，部分个体有低效价的凝集抗体存在，故此，当O抗体效价在1:80以上，H抗体效价在1:160以上；或者O抗体效价有4倍以上的升高，才有辅助诊断意义。

2. 伤寒和副伤寒甲、乙沙门菌之间具有部分O抗原相同，能刺激机体产生相同的O抗体，所以，O抗体升高只能支持沙门菌感染，不能区分伤寒或副伤寒。

3. 伤寒和副伤寒甲、乙、丙4种沙门菌的H抗原不同，产生不同的抗体。在没有接种过伤寒、副伤寒菌苗或未患过伤寒、副伤寒的情况下，当某一种H抗体增高超过阳性效价时，提示伤寒或副伤寒中某一种感染的可能。

4. 伤寒、副伤寒菌苗预防接种之后，O抗体仅有轻度升高，持续3~6个月后消失。而H抗体明显升高可持续数年之久；并且可因患其他疾病出现回忆反应而升高，而O抗体不受影响。因此，单独出现H抗体升高，对伤寒的诊断帮助不大。

5. 试验必须动态观察，一般5~7天复查1次，效价逐渐升高，辅助诊断意义也随着提高。

6. 伤寒、副伤寒甲、乙、丙之外的其他沙门菌属细菌也具有O和H两种抗原，与伤寒或副伤寒甲、乙、丙患者的血清可产生交叉反应。

7. 少数伤寒、副伤寒患者肥达试验效价始终不高或阴性，尤其以免疫应答能力低下的老弱或婴幼儿患者为多见。有些患者早期应用抗菌药物治疗，病原菌清除早，抗体应答低下，也可出现阴性，故此，肥达试验阴性不能排除本病。相反，如结核病、结缔组织病等疾病在发热病程中出现肥达试验阳性，也不能因此而误诊为伤寒。

8. 伤寒、副伤寒患者的Vi抗体效价一般不高。但是，带菌者常有高水平的Vi抗体，并且持久存在，对慢性带菌者的调查有一定意义，效价大于1:40时有诊断参考价值。

【并发症】

(一) 肠出血

肠出血为常见的严重并发症。多出现在病程第2~3周，发生率为2%~15%。成人比小儿多见，常有饮食不当、活动过多，腹泻以及排便用力过度等诱发因素。大量出血时，常表现为体温突然下降，头晕、口渴、恶心和烦躁不安等症状；体检可发现患者有面色苍白、手足冰冷、呼吸急促、脉搏细速、血压下降等休克体征。

(二) 肠穿孔

肠穿孔为最严重的并发症。发生率为1%~4%。常发生于病程第2~3周，穿孔部位多发生在回肠末段，成人比小儿多见。穿孔可发生在经过病原治疗，患者的病情明显好转的数天内。穿孔前可有腹胀、腹泻或肠出血等前兆。临床表现为右下腹突然疼痛，伴恶心、呕吐以及四肢冰冷、呼吸急促、脉搏细速、体温和血压下降等休克表现(休克期)。经过1~2小时后，腹痛和休克症状可暂时缓解(平静期)。但是，不久体温迅速上升，腹痛持续存在并加剧；出现腹胀、腹壁紧张、

笔记

全腹压痛和反跳痛、肠鸣音减弱或消失、移动性浊音阳性等腹膜炎体征;白细胞较原先升高,腹部X线检查可发现膈下有游离气体(腹膜炎期)。

(三)中毒性肝炎

中毒性肝炎常发生在病程第1~3周。发生率为10%~50%。体检可发现肝脏肿大和压痛。血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)轻至中度升高,仅有部分患者血清胆红素轻度升高,发生肝功能衰竭少见。

(四)中毒性心肌炎

中毒性心肌炎常出现在病程第2~3周。患者有严重的毒血症状,主要表现为脉搏增快、血压下降,第一心音低钝、心律失常。心肌酶谱异常。心电图检查可出现P-R间期延长、ST段下降或平坦、T波改变等异常。

(五)其他并发症

其他并发症包括支气管炎及肺炎、溶血性尿毒综合征、急性胆囊炎、骨髓炎、肾盂肾炎、脑膜炎和血栓性静脉炎等。

【诊断】

(一)流行病学特点

当地的伤寒疫情,是否有过伤寒史,最近是否与伤寒患者有接触史,以及夏、秋季发病等流行病学资料均有重要的诊断参考价值。

(二)临床症状及体征

持续发热1周以上,伴全身中毒症状,表情淡漠、食欲下降、腹胀;胃肠症状,腹痛、腹泻或便秘;以及相对缓脉、玫瑰疹和肝脾大等体征。如并发肠穿孔或肠出血对诊断更有帮助。

(三)实验室依据

血和骨髓培养阳性有确诊意义。外周血白细胞数减少、淋巴细胞比例相对增多,嗜酸性粒细胞减少或消失。肥达试验阳性有辅助诊断意义。

【鉴别诊断】

伤寒病程第1周临床症状缺乏特征性,需与其他急性发热性疾病相鉴别:

(一)病毒性上呼吸道感染

患者有高热、头痛、白细胞减少等表现与伤寒相似。可借助患者起病急,咽痛、鼻塞、咳嗽等呼吸道症状明显,没有表情淡漠、玫瑰疹、肝脾大,病程不超过1~2周等临床特点与伤寒相鉴别。

(二)细菌性痢疾

患者有发热、腹痛、腹泻等表现与伤寒相似。可借助患者腹痛以左下腹为主,伴里急后重、排脓血便,白细胞升高,粪便可培养出痢疾杆菌等临床特点与伤寒相鉴别。

(三)疟疾

患者有发热、肝脾大、白细胞减少与伤寒相似。可借助患者寒战明显、体温每天波动范围较大,退热时出汗较多,红细胞和血红蛋白降低,外周血或骨髓涂片可找到疟原虫等临床特点与伤寒相鉴别。

伤寒病程1~2周以后,临床特征逐渐得以表现,需要与以下长期发热性疾病进行鉴别。

(四)革兰阴性杆菌败血症

患者高热、肝脾大、白细胞减少等表现与伤寒相似。可借助患者有胆道、泌尿道或呼吸道等原发性感染灶存在,寒战明显,弛张热多见,常有皮肤瘀点、瘀斑,血培养找到相应的致病菌等临床特点与伤寒相鉴别。

笔记

(五) 血行播散性结核病

患者有长期发热、白细胞降低与伤寒相似。可借助患者常有结核病史或结核患者接触史，发热不规则、伴有盗汗，X 线胸部照片或 CT 可见粟粒性结核病灶等临床特点与伤寒相鉴别。

【预后】

伤寒的病死率在抗菌药物问世之前大约为 12%，使用氯霉素治疗之后下降至 4% 左右。尽管在发展中国家已有抗菌药物供应，仍然有病死率超过 10% 的报道，伤寒住院患者的病死率在巴基斯坦、越南大约为 2%，而巴布亚新几内亚和印度尼西亚则高达 30%~50%。相反，发达国家病死率已下降至 1% 以下。

【治疗】

(一) 一般治疗

1. 消毒和隔离 患者入院以后应按照肠道传染病常规进行消毒隔离。临床症状消失后，每隔 5~7 天送粪便进行伤寒沙门菌培养，连续 2 次阴性才可解除隔离。

2. 休息 发热期患者应卧床休息，退热后 2~3 天可在床上稍坐，退热后 1 周才由轻度活动逐渐过渡至正常活动量。

3. 护理 观察体温、脉搏、血压和粪便性状等变化。注意口腔和皮肤清洁，定期更换体位，预防压疮和肺部感染。

4. 饮食 发热期应给予流质或无渣半流饮食，少量多餐。退热后饮食仍应从稀粥、软质饮食逐渐过渡，退热后 2 周才能恢复正常饮食。饮食的质量应包括足量的碳水化合物、蛋白质和各种维生素，以补充发热期的消耗，促进恢复。过早进食多渣、坚硬或容易产气的食物有诱发肠出血和肠穿孔的危险。

(二) 对症治疗

1. 降温措施 高热时可进行物理降温，使用冰袋冷敷和(或)25%~30% 乙醇四肢擦浴。发汗退热药，如阿司匹林有时可引起低血压，以慎用为宜。

2. 便秘 可使用生理盐水 300~500ml 低压灌肠。无效时可改用 50% 甘油 60ml 或液状石蜡 100ml 灌肠。禁用高压灌肠和泻剂。

3. 腹胀 饮食应减少豆奶、牛奶等容易产气的食物。腹部使用松节油涂擦，或者肛管排气。禁用新斯的明等促进肠蠕动的药物。

4. 腹泻 应选择低糖低脂肪的食物。酌情给予小檗碱(黄连素)0.3g，口服，每天 3 次，一般不使用鸦片制剂，以免引起肠蠕动减弱，产生腹中积气。

5. 肾上腺皮质激素 仅使用于出现谵妄、昏迷或休克等严重毒血症状的高危患者，应在有效足量的抗菌药物配合下使用，可降低病死率。可选择地塞米松(dexamethasone)，5mg 静脉滴注，每天 1 次。或者氢化可的松(hydrocortisone)，50~100mg 静脉滴注，每天 1 次。疗程一般 3 天。使用肾上腺皮质激素有可能掩盖肠穿孔的症状和体征，在观察病情变化时应给予重视。

(三) 病原治疗

自 1948 年以来，氯霉素治疗伤寒已有 50 余年的历史，曾被作为治疗伤寒的首选药物。20 世纪 50 年代已发现耐氯霉素的伤寒菌株；有些伤寒菌株则呈现多重耐药性。因此，氯霉素、氨苄西林和复方磺胺甲噁唑仅用于敏感菌株的治疗。

第三代喹诺酮类药物具有口服吸收良好，在血液、胆汁、肠道和尿路的浓度高，能渗透进入细胞内作用于细菌 DNA 旋转酶影响 DNA 合成发挥杀菌的药效，与其他抗菌药物无交叉耐药性，对氯霉素敏感的伤寒菌株、氯霉素耐药的伤寒菌株均有良好的抗菌活性等优点。故此，20 世纪 90 年代后，国内外许多报道推荐第三代喹诺酮类药物为治疗伤寒的首选药物。但随着第三代喹

笔记

诺酮类药物的广泛应用，已报道伤寒菌株对第三代喹诺酮类药物出现耐药，耐药机制与伤寒沙门菌 DNA 螺旋酶（gyrase enzyme）83 和 87 位发生点突变有关。相反，在一些地区由于近年减少对氨苄西林、庆大霉素和复方磺胺甲噁唑等抗菌药物的应用，伤寒杆菌对这些抗菌药物的敏感性有所恢复。

第三代头孢菌素的抗菌活性强，对伤寒沙门菌的最小抑菌浓度多≤0.25μg/ml，而且胆汁浓度高，不良反应少。尽管有报道称第三代头孢菌素治疗伤寒的退热时间比第三代喹诺酮类药物稍长，但是，在治疗氯霉素敏感的伤寒菌株、氯霉素耐药的伤寒菌株以及多重耐药的伤寒菌株中都能获得满意的疗效，治愈率达 90% 以上，复发率低于 5%。

所以，目前，在没有伤寒药物敏感性试验的结果之前，伤寒经验治疗的首选药物推荐使用第三代喹诺酮类药物，儿童和孕妇伤寒患者宜首先应用第三代头孢菌素。治疗开始以后，必须密切观察疗效，尽快取得药物敏感性试验的结果，以便决定是否需要进行治疗方案的调整。

1. 第三代喹诺酮类药物

(1) 左旋氧氟沙星（levofloxacin）：每次 0.2~0.4g，口服 2~3 次；疗程 14 天。

(2) 氧氟沙星（ofloxacin）：每次 0.2g，口服 3 次；疗程 14 天。对于重型或有并发症的患者，每次 0.2g，静脉滴注，每天 2 次，症状控制后改为口服，疗程 14 天。

(3) 环丙沙星（ciprofloxacin）：每次 0.5g，口服 2 次；疗程 14 天。对于重型或有并发症的患者，每次 0.2g，静脉滴注，每天 2 次，症状控制后改为口服，疗程 14 天。

其他第三代喹诺酮类药物有培氟沙星（pefloxacin）、洛美沙星（lomefloxacin）和司氟沙星（sparfloxacin）等均有令人满意的临床疗效。

2. 第三代头孢菌素

(1) 头孢噻肟（cefotaxime）：每次 2g，静脉滴注，每天 2 次；儿童，每次 50mg/kg，静脉滴注，每天 2 次，疗程 14 天。

(2) 头孢哌酮（cefoperazone）：每次 2g，静脉滴注，每天 2 次；儿童，每次 50mg/kg，静脉滴注，每天 2 次，疗程 14 天。

(3) 头孢他啶（ceftazidime，头孢噻甲羧肟）：每次 2g，静脉滴注，每天 2 次；儿童，每次 50mg/kg，静脉滴注，每天 2 次，疗程 14 天。

(4) 头孢曲松（ceftriaxone）：每次 1~2g，静脉滴注，每天 2 次；儿童，每次 50mg/kg，静脉滴注，每天 2 次，疗程 14 天。

（四）带菌者的治疗

根据药敏试验选择治疗药物，一般可选择：氧氟沙星、左氧氟沙星或环丙沙星。

1. 氧氟沙星　每次 0.2g，口服，每天 2 次。

2. 左氧氟沙星　每次 0.5g，每天 1 次。

3. 环丙沙星　每次 0.5g，口服，每天 2 次，疗程 4~6 天。

（五）复发治疗

根据药物敏感试验选择抗菌药物，用足剂量和疗程。

（六）并发症的治疗

1. 肠出血

(1) 绝对卧床休息，密切监测血压和粪便出血量。

(2) 暂时禁食。

(3) 如果患者烦躁不安，应给地西泮（diazepam，安定），每次 10mg，肌内注射，必要时隔 6~8 小时可重复 1 次；或者苯巴比妥（phenobarbitalum），每次 0.1g，肌内注射，必要时隔 4~6 小时可重复 1 次。

(4) 补充血容量，维持水、电解质和酸碱平衡。

笔记

(5) 止血药，维生素 K_1（vitamin K_1）每次 10mg，静脉滴注，每天 2 次。卡巴克络（adrenosem，安络血），每次 10mg，肌内注射，每天 2 次。酚磺乙胺（dicynone，止血敏），每次 0.5g，静脉滴注，每天 2 次。

(6) 按照出血情况，必要时给予输血。

(7) 内科止血治疗无效，应考虑手术治疗。

2. 肠穿孔

(1) 局限性穿孔者应给予禁食，使用胃管进行胃肠减压；除了对原发病给予有效的抗菌药物治疗之外，应加强控制腹膜炎症，如联合氨基糖苷类、第三代头孢菌素或碳青霉烯类等抗菌药物。警惕感染性休克的发生。

(2) 肠穿孔并发腹膜炎的患者，应及时进行手术治疗，同时加用足量有效的抗菌药物控制腹膜炎。

3. 中毒性心肌炎

(1) 严格卧床休息。

(2) 保护心肌药物：高渗葡萄糖、维生素 B_1、腺苷三磷酸和 1，6- 二磷酸果糖等。

(3) 必要时加用肾上腺皮质激素。

(4) 如果出现心力衰竭，应给予洋地黄和利尿剂维持至症状消失。

4. 溶血性尿毒综合征

(1) 足量有效的抗菌药物控制伤寒沙门菌的原发感染。

(2) 肾上腺皮质激素，如地塞米松或泼尼松龙。

(3) 输血，碱化尿液。

(4) 小剂量肝素或（和）低分子右旋糖酐进行抗凝。

(5) 必要时进行血液透析，促进肾功能的恢复。

5. 肺炎、中毒性肝炎、胆囊炎和 DIC　采取相应的内科治疗措施进行治疗。

【预防】

（一）控制传染源

患者应按肠道传染病隔离。体温正常后的第 15 天才解除隔离。如果有条件，症状消失后 5 天和 10 天各做尿、粪便培养，连续二次阴性，才能解除隔离。慢性携带者应调离饮食业，并给予治疗。接触者医学观察 15 天。

（二）切断传播途径

应做好水源管理、饮食管理、粪便管理和消灭苍蝇等卫生工作。要避免饮用生水，避免进食未煮熟的肉类食品，进食水果前应洗净或削皮。

（三）保护易感人群

对易感人群进行伤寒和副伤寒甲、乙三联菌苗预防接种，皮下注射 3 次，间隔 7~10 天，各 0.5ml、1.0ml、1.0ml；免疫期为 1 年。每年可加强 1 次，1.0ml，皮下注射。伤寒 Ty21a 活疫苗，第 1、3、5 和 7 天各口服 1 个胶囊。以上疫苗仅有部分免疫保护作用。因此，已经进行免疫预防的个体，仍然需要注意饮食卫生。

二、副　伤　寒

副伤寒（paratyphoid fever）是甲、乙、丙型副伤寒沙门菌引起的一组细菌性传染病。

副伤寒的临床疾病过程和处理措施与伤寒大致相同，以下为副伤寒与伤寒不同的临床特点：

（一）副伤寒甲、乙

笔记

副伤寒甲分布比较局限，副伤寒乙呈世界性分布。我国成人的副伤寒以副伤寒甲为主，儿

童以副伤寒乙较常见。副伤寒甲、乙患者肠道病变表浅，范围较广，可波及结肠。潜伏期比较短，2~15天，一般为8~10天。起病常有腹痛、腹泻、呕吐等急性胃肠炎症状，2~3天后减轻，接着体温升高，出现伤寒样症状。体温波动比较大，稽留热少见，热程短，副伤寒甲大约3周，副伤寒乙2周左右。皮疹出现比较早，稍大，颜色较深，量稍多可遍布全身。副伤寒甲复发率比较高，肠出血、肠穿孔等并发症少见，病死率较低。

（二）副伤寒丙

副伤寒丙可表现为脓毒血症型、伤寒型或急性胃肠炎型，以脓毒血症型多见。临床表现比较复杂。起病急、寒战，体温迅速上升，热型不规则，热程1~3周。出现迁徙性化脓病灶时，病程延长，以肺部、骨骼及关节等部位的局限性化脓灶为常见。肠出血、肠穿孔少见。局部化脓病灶抽脓可检出副伤寒丙沙门菌。

副伤寒甲、乙、丙的治疗与伤寒相同，当副伤寒丙出现脓肿形成时，应进行外科手术排脓，同时加强抗菌治疗。

（任　红）

参考文献

1. 常昭瑞.2009年全国伤寒和副伤寒监测分析.疾病监测，2011，4：256-260.

2. 徐景野.伤寒与甲型副伤寒沙门菌基因分型与耐药性研究.中国卫生检验杂志，2010，12：3145-3151.

3. Buckle GC.Typhoid fever and paratyphoid fever：systematic review to estimate global morbidity and mortality for 2010.J Glob Health，2012，2(1)：10401.

4. Martin LB.Vaccines for typhoid fever and other salmonelloses.Curr Opin Infect Dis，2012，25(5)：489-499.

5. Zaki SA.Multidrug-resistant typhoid fever：a review.J Infect Dev Ctries，2011，28(5)：324-337.

第二节　细菌性食物中毒

细菌性食物中毒（bacterial food poisoning）是指由于进食被细菌或细菌毒素所污染的食物而引起的急性感染中毒性疾病。根据临床表现的不同，分为胃肠型食物中毒和神经型食物中毒。

细菌性食物中毒的特征为：①在集体用膳单位常呈暴发起病，发病者与食入同一污染食物有明显关系；②潜伏期短，突然发病，临床表现以急性胃肠炎为主，肉毒杆菌中毒则以眼肌、咽肌瘫痪为主；③病程较短，多数在2~3天内自愈；④多发生于夏秋季。

一、胃肠型食物中毒

胃肠型食物中毒夏、秋季较多见，以恶心、呕吐、腹痛、腹泻等急性胃肠炎症状为主要特征。

【病原学】

引起胃肠型食物中毒的细菌很多，常见的有以下几种：

（一）沙门菌属

沙门菌（*Salmonella*）为革兰阴性杆菌，需氧，不产生芽胞，无荚膜，绝大多数有鞭毛，能运动。对外界的抵抗力较强，在水和土壤中能存活数月，粪便中能存活1~2个月，在冰冻土壤中能越冬。

笔记

不耐热，55℃ 1小时或60℃ 10~20分钟即被灭活，5%苯酚或1∶500升汞5分钟内即可将其杀灭。以鼠伤寒沙门菌、肠炎沙门菌、鸭沙门菌和猪霍乱沙门菌较为多见。

（二）副溶血性弧菌

副溶血性弧菌（*Vibrio parahaemolyticus*）为革兰阴性杆菌，有荚膜，为多形性球杆菌。菌体两端浓染，一端有单根鞭毛，运动活泼。本菌嗜盐生长，广泛存在于海水中，偶尔亦存在于淡水中。在海水中能存活47天以上，淡水中生存1~2天。在37℃ pH 7.7含氯化钠3%~4%的环境中生长最好。对酸敏感，食醋中3分钟即死亡。不耐热，56℃ 5~10分钟、90℃ 1分钟灭活。对低温及高浓度氯化钠抵抗力甚强。本菌以菌体（O）抗原和鞭毛（H）抗原可分25个血清型，其中B、E、H是引起食物中毒的主要血清型。致病性菌株能溶解人及家兔红细胞，称为"神奈川"试验（Kanagawa test）阳性。带鱼、黄鱼、乌贼、梭子蟹等海产品带菌率极高。

（三）变形杆菌

变形杆菌（*Proteus*）为革兰阴性，两端钝圆，无芽胞多形性小杆菌，有鞭毛，运动活泼。其抗原结构有菌体(O)及鞭毛(H)抗原2种。依生化反应的不同，可分为普通变形杆菌(*P.vulgaris*)、奇异变形杆菌（*P.mirabilis*）、产黏变形杆菌（*P.myxofaciens*）和潘氏变形杆菌（*P.penneri*）4种。前三种能引起食物中毒。本菌广泛存在于水、土壤、腐败的有机物及人和家禽、家畜的肠道中。变形杆菌在食物中能产生肠毒素，还可产生组氨脱羧酶，使蛋白质中的组氨酸脱羧成组胺，从而引起过敏反应。

（四）葡萄球菌

主要是能产生血浆凝固酶的金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）。该菌为革兰阳性，不形成芽胞，无荚膜。在乳类、肉类食物中极易繁殖，在剩饭菜中亦易生长，30℃经1小时后即可产生耐热性很强的外毒素（肠毒素 *enterotoxin*），此种毒素属于一种低分子量可溶性蛋白质，可分8个血清型（A、B、C1、C2、C3、D、E、F），其中以A、D型引起食物中毒最多见，B、C型次之。此菌污染食物后，在37℃经6~12小时繁殖而产生肠毒素。此毒素对热的抵抗力很强，经加热煮沸30分钟仍能致病。

（五）蜡样芽胞杆菌

蜡样芽胞杆菌（*Bacillus cereus*）为厌氧革兰阳性粗大芽胞杆菌，常单独、成双或短链状排列，芽胞常位于次极端；在体内形成荚膜，无鞭毛，不活动。芽胞体外抵抗力极强，能在110℃存活1~4天，能分泌强烈的外毒素，依毒素性质可分为六型（A、B、C、D、E、F），引起食物中毒者主要是A型和F型，其中以A型（能产生肠毒素）为多，C型及F型偶可引起出血坏死性肠炎。本病在自然界分布较广，污水、垃圾、土壤、人和动物的粪便、昆虫以及食品等均可检出。

（六）大肠埃希菌

大肠埃希菌为两端钝圆的革兰阴性短杆菌，多数菌株有周鞭毛，能运动，可有荚膜。体外抵抗力较强，在水和土壤中能存活数月，在阴凉处室内尘埃可存活1个月，含余氯0.2mg/L的水中不能生存。本菌属以菌体（O）抗原分群，以荚膜（K）抗原（A、B、L）和鞭毛（H）抗原分型，目前已发现170多个血清型。本菌为人和动物肠道正常寄居菌，特殊条件下可致病。在大肠埃希菌中，能引起食物中毒的菌种有16个血清型，亦称为致病性大肠埃希菌（*Enteropathogenic E coli*，*EPEC*），其中常见的血清型为O111、O114、O128、O55、O20、O119、O86、O125、O127等。

【流行病学】

（一）传染源

被致病菌感染的动物如家畜、家禽、鱼类及野生动物和人为本病主要传染源。

（二）传播途径

进食被细菌污染的食物而传播。

笔记

（三）人群易感性

人群普遍易感，病后通常不产生明显的免疫力，且致病菌血清型多，可反复感染发病。

（四）流行特征

本病在5~10月份较多，7~9月份尤易发生，与夏季气温高、细菌易于在食物中大量繁殖相关。常因食物不新鲜、食物保存与烹调不当而引起。病例可散发，有时集体发病。潜伏期短，有进食可疑食物史，病情轻重与进食量有关，未食者不发病，停止食用可疑食物后流行迅速停止。各年龄组均可发病。

【发病机制与病理解剖】

细菌性食物中毒可分为感染型、毒素型和混合型三类。病原菌在污染的食物中繁殖，并产生毒素（肠毒素类物质或菌体裂解释放的内毒素）。发病与否及病情轻重与摄入食物被细菌和毒素污染的程度、进食量的多少及人体抵抗力强弱等有关。致病因素有：

（一）肠毒素

上述细菌中大多数能产生肠毒素或类似的毒素，尽管其分子量、结构和生物学性状不尽相同，但致病作用基本相似。由于肠毒素刺激肠壁上皮细胞，激活其腺苷酸环化酶，在活性腺苷酸环化酶的催化下，使细胞质中的三磷酸腺苷脱去二个磷酸，而成为环磷酸腺苷（cAMP），cAMP浓度增高可促进胞质内蛋白质磷酸化过程，并激活细胞有关酶系统，促进液体及氯离子的分泌，抑制肠壁上皮细胞对钠和水分的吸收，导致腹泻。耐热肠毒素是通过激活肠黏膜细胞的鸟苷酸环化酶，提高环磷酸鸟苷（cGMP）水平，引起肠隐窝细胞分泌增强和绒毛顶部细胞吸收能力降低而引起腹泻。

（二）侵袭性损害

沙门菌、副溶血弧菌、变形杆菌等，能侵袭肠黏膜上皮细胞，引起黏膜充血、水肿、上皮细胞变性、坏死、脱落并形成溃疡。侵袭性细菌性食物中毒的潜伏期较毒素引起者稍长，粪便可见黏液和脓血。

（三）内毒素

除鼠伤寒沙门菌可产生肠毒素外，沙门菌菌体裂解后释放的内毒素致病性较强，能引起发热、胃肠黏膜炎症、消化道蠕动并产生呕吐、腹泻等症状。

（四）过敏反应

莫根变形杆菌能使蛋白质中的组氨酸脱羧而成组胺，引起过敏反应。其病理改变轻微，由于细菌不侵入组织，故可无炎症改变。

【临床表现】

潜伏期短，常在进食后数小时发病。金黄色葡萄球菌引起的食物中毒潜伏期一般为1~5小时、沙门菌4~24小时、蜡样芽胞杆菌1~2小时、副溶血弧菌6~12小时、变形杆菌5~18小时。

临床症状大致相似，以急性胃肠炎症状为主，起病急，有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。腹痛以上、中腹部持续或阵发性绞痛多见，呕吐物多为进食之食物。常先吐后泻，腹泻轻重不一，每天数次至数十次，多为黄色稀便、水样或黏液便。葡萄球菌、蜡样芽胞杆菌食物中毒呕吐较剧烈，呕吐物含胆汁，有时带血和黏液。侵袭性细菌引起的食物中毒，可有发热、腹部阵发性绞痛，里急后重和黏液脓血便。鼠伤寒沙门菌食物中毒的粪便呈水样或糊状，有腥臭味，也可见脓血便。部分副溶血弧菌食物中毒病例粪便呈血水样。变形杆菌还可发生颜面潮红、头痛、荨麻疹等过敏症状。病程短，多在1~3天恢复，极少数可达1~2周。

腹泻严重者可导致脱水、酸中毒甚至休克。

【实验室及辅助检查】

(一) 血象

沙门菌感染者血白细胞计数多在正常范围。副溶血弧菌及金黄色葡萄球菌感染者，白细胞数可增高达 $10 \times 10^9/L$ 以上，中性粒细胞比例增高。

(二) 粪便检查

粪便呈稀水样镜检可见少量白细胞，血水样便镜检可见多数红细胞，少量白细胞；血性黏液便则可见到多数红细胞及白细胞，与痢疾样便无异。

(三) 血清学检查

患病早期及病后两周的双份血清特异性抗体 4 倍升高者可明确诊断。由于患病数天即可痊愈，血清学检查较少应用。但确诊变形杆菌感染应采患者血清，进行对 OX_{19} 及 OX_K 的凝集反应，效价在 1:80 以上有诊断意义，因变形杆菌极易污染食物及患者的吐泻物，培养阳性亦不足以证明为真正的病原，患者血清凝集效价增高，则可认为由于变形杆菌感染引起。

(四) 分子生物学检查

近年有采用特异性核酸探针进行核酸杂交和特异性引物进行聚合酶链反应以检查病原菌，同时可做分型。

(五) 细菌培养

将患者的呕吐、排泄物以及进食的可疑食物做细菌培养，如能获得相同病原菌有利于确诊。

【并发症】

(一) 急性肾功能衰竭

其中大部分为肾前型衰竭，与肾血流急剧障碍有关；小部分为肾型衰竭，是由于肾单位损害所致，主要是肾小管上皮损害。

(二) 肺炎

其中 80% 以上为坠积性肺炎，75% 肺炎定位于肺底后段，75% 为老年人，若延误诊断可导致死亡。

(三) 急性血脑循环障碍

均有程度不同的脱水，绝大部分为老年人，超过 50% 有高血压病史。将近 50% 患者发生出血性脑卒中，缺血性脑卒中占小部分，另有约 1/3 患者为短暂性脑血循环障碍。

(四) 心肌梗死

老年人占大多数，其中 85% 以上有冠心病史。发病隐匿。有血流动力学障碍、水电解质代谢紊乱和酸碱失衡的背景。

(五) 肠系膜血管血栓形成

发生肠坏死，病死率高，达 90% 以上。

(六) 休克

感染中毒性休克预后差，病死率高；血容量减少性休克预后较好。

【诊断】

(一) 流行病学资料

患者有进食变质食物、海产品、腌制食品、未煮熟的肉类、蛋制品等病史。共餐者在短期内集体发病，有重要的参考价值。

(二) 临床表现

主要为急性胃肠炎症状，病程较短，恢复较快。

笔记

（三）实验室检查

收集吐泻物及可疑的残存食物进行细菌培养，重症患者做血培养，留取早期及病后两周的双份血清与培养分离所得可疑细菌进行血清凝集试验，双份血清凝集效价递增者有诊断价值。怀疑细菌毒素中毒者，可做动物试验，以检测细菌毒素的存在。

【鉴别诊断】

（一）非细菌性食物中毒

食用发芽马铃薯、苍耳子、苦杏仁、河豚或毒蕈等中毒者，潜伏期仅数分钟至数小时，一般不发热，以多次呕吐为主，腹痛、腹泻较少，但神经症状较明显，病死率较高。汞砷中毒者有咽痛、充血、吐泻物中含血，经化学分析可确定病因。

（二）霍乱及副霍乱

为无痛性泻吐，先泻后吐为多，且不发热，粪便呈米泔水样，因潜伏期可长达6天，故罕见短期内大批患者。粪便涂片荧光抗体染色镜检及培养找到霍乱弧菌或爱尔托弧菌，可确定诊断。

（三）急性菌痢

偶见食物中毒型暴发。一般呕吐较少，常有发热、里急后重，粪便多混有脓血，下腹部及左下腹明显压痛，粪便镜检有红细胞、脓细胞及巨噬细胞，粪便培养约半数有痢疾杆菌生长。

（四）病毒性胃肠炎

病毒性胃肠炎是由多种病毒引起，以急性小肠炎为特征，潜伏期24~72小时，主要表现有发热，恶心、呕吐，腹胀，腹痛及腹泻，排水样便或稀便，吐泻严重者可发生水、电解质及酸碱平衡紊乱。

【预后】

病程一般较短，预后良好。

【治疗】

本病病程较短，应以对症治疗为主。

暴发流行时应做好思想工作和组织工作，将患者进行分类，轻者在原单位集中治疗，重症患者送往医院治疗，即时收集资料，进行流行病学调查及细菌学的检验工作，以明确病因。

（一）一般治疗

卧床休息，早期饮食应为易消化的流质或半流质饮食，病情好转后可恢复正常饮食。沙门菌食物中毒应床边隔离。

（二）对症治疗

呕吐、腹痛明显者，可口服丙胺太林（普鲁本辛）15~30mg，或皮下注射阿托品0.5mg，亦可注射山莨菪碱10mg。能进食者应给予口服补液盐口服。剧烈呕吐不能进食或腹泻频繁者，给予葡萄糖生理盐水静脉滴注。出现酸中毒酌情补充5%碳酸氢钠注射液。脱水严重甚至休克者，应积极补充液体，保持电解质平衡并给予抗休克处理。

（三）病原治疗

一般可不用抗菌药物。伴有高热的严重患者，可按不同的病原菌选用抗菌药物。如沙门菌、副溶血弧菌可选用喹诺酮类抗菌药物。

【预防】

（一）管理传染源

一旦发生可疑食物中毒后，应立即报告当地卫生防疫部门，及时进行调查、分析、制定防疫

笔记

措施,及早控制疫情。

(二)切断传播途径

认真贯彻《食品卫生法》,加强食品卫生管理。对广大群众进行卫生宣传教育,不吃不洁、腐败、变质食物或未煮熟的肉类食物。

二、神经型食物中毒(肉毒中毒)

神经型食物中毒又称肉毒中毒(botulism),是因进食含有肉毒杆菌外毒素的食物而引起的中毒性疾病。临床上以中枢神经系统症状如眼肌及咽肌瘫痪为主要表现。抢救不及时,病死率较高。

【病原学】

肉毒杆菌(*Clostridium botulinum*)亦称腊肠杆菌,属革兰阳性厌氧梭状芽胞杆菌,次极端有大形芽胞,有周鞭毛,能运动。按抗原性不同,肉毒杆菌可分 A、B、C(Ca、Cb)、D、E、F、G 8 种血清型,对人致病者以 A、B、E 型为主,F 型较少见,C、D 型主要见于禽畜感染。各型细菌均能产生一种剧毒的嗜神经外毒素——肉毒素,对人的致死量仅为 0.01mg 左右。

肉毒杆菌广泛存在于自然界,以芽胞形式存在于土壤或海水中,可存在于牛、羊、猪等粪便中,也可附着于蔬菜、水果上,极易污染食物。本菌芽胞体外抵抗力极强,干热 180℃ 15 分钟、湿热 100℃ 5 小时、高压灭菌 120℃ 20 分钟则可灭活。5% 苯酚、20% 甲醛 24 小时才能将其杀灭。肉毒素对胃酸有抵抗力,但不耐热。肉毒素在干燥、密封和阴暗的条件下,可保存多年。此毒素的毒性强,且无色、无臭、无味、不易察觉。

【流行病学】

(一)传染源

肉毒杆菌存在于变质肉食品、豆制品及动物肠道中,芽胞可在土壤中存活较长时间,但仅在缺氧时才能大量繁殖。引起肉毒中毒的食品在我国多为变质的牛、羊肉类和发酵的豆、麦制品,国外主要为罐头食品。

(二)传播途径

主要通过进食被肉毒杆菌外毒素污染的食物传播,如腌肉、腊肉及制作不良的罐头食品。部分地区曾因食用豆豉、豆瓣酱、臭豆腐及不新鲜的鱼、猪肉、猪肝而发病。肉毒杆菌的繁殖,不一定需要严格的乏氧条件及适当的温度,E 型菌可在 6℃低温繁殖并产生毒素;A 型及 B 型菌能产生蛋白水解酶,使食物变质;而 E 型菌不产生此酶,食物可不变质,易疏忽而致病。

(三)易感人群

肉毒杆菌外毒素有很高致病力,人群普遍易感。患者无传染性,亦不产生病后免疫力。

【发病机制与病理解剖】

人摄入肉毒毒素后,胃酸及消化酶均不能将其破坏。毒素由上消化道吸收入血后,主要作用于脑神经核、外周神经、肌肉接头处及自主神经末梢,抑制胆碱能神经传导介质乙酰胆碱的释放,使肌肉收缩运动障碍,发生软瘫。

脑及脑膜显著充血、水肿,并有广泛的点状出血和血栓形成。显微镜下可见神经节细胞变性。脑神经核及脊髓前角产生退行性变,使其所支配的相应肌群发生瘫痪,脑干神经核也可受损。

【临床表现】

笔记

潜伏期为 12~36 小时,可短至 2 小时,最长可达 8~10 天。潜伏期长短与外毒素的量有关,

潜伏期越短，病情越重。但也可先起病轻、后发展成重型。

临床症状轻重不一，轻者仅有轻微不适，重者可于24小时内死亡。一般起病突然，以神经系统症状为主。病初可有头痛、头昏、眩晕、乏力、恶心、呕吐；继而，眼内外肌瘫痪，出现眼部症状，如视力模糊、复视、眼睑下垂、瞳孔散大或两侧瞳孔不等大，光反应迟钝或对光反射消失。当胆碱能神经的传递作用受损时，可出现便秘、尿潴留及唾液和泪液分泌减少，重症者腭、舌、呼吸肌呈对称性弛缓性轻瘫，出现咀嚼困难、吞咽困难、言语困难、呼吸困难等脑神经损害症状。四肢肌肉弛缓性瘫表现为深腱反射减弱和消失，但不出现病理反射，肢体瘫痪较少见，感觉正常，意识清楚。

患者不发热。可于5~9天内逐渐恢复，但全身乏力及眼肌瘫痪持续较久，有时视觉恢复需数月之久。重症患者抢救不及时多数死亡，病死率30%~60%。

4~26周婴儿食入少量肉毒杆菌芽胞，细菌在肠内繁殖，产生神经毒素出现中毒综合征。首发症状为便秘、拒奶、哭声低沉、颈软不能抬头及脑神经损害。病情进展迅速，可因呼吸衰竭死亡。

【实验室检查】

(一) 细菌培养

将可疑食物、呕吐物或排泄物加热煮沸20分钟后，接种血琼脂做厌氧培养，可检出肉毒杆菌。

(二) 毒素检查

1. 动物试验　将检查标本浸出液饲喂动物，或作豚鼠、小白鼠腹腔内注射，同时设对照组，以加热80℃ 30分钟处理的标本或加注混合型肉毒抗毒素于标本中，如试验组动物肢体麻痹死亡，而对照组无此现象，则本病的诊断可成立。

2. 中和试验　将各型抗毒素血清0.5ml注射小白鼠腹腔内，随后接种检查标本0.5ml，同时设对照组，从而判断毒素有无并作型别鉴定。

3. 禽眼睑接种试验　将含有毒素的浸出液，视禽类大小，采用0.1~0.3ml不等注入家禽眼内角下方眼睑皮下，出现眼睑闭合或出现麻痹性瘫痪和呼吸困难，经数10分钟至数小时家禽死亡，可作快速诊断。

【并发症】

重症患者抢救不及时多数死亡，病死率30%~60%，死亡原因多为延髓麻痹所致呼吸衰竭，心功能不全及误吸肺炎所致继发性感染。

【诊断】

(一) 流行病学资料

有特殊饮食史，进食可疑食物，特别是火腿、腊肠、罐头等食品。同餐者集体发病。

(二) 临床表现

有特殊的神经系统症状与体征，如复视、斜视、眼睑下垂、吞咽困难、呼吸困难等。

(三) 实验室检查

确诊可用动物试验检查患者血清及可疑食物中的肉毒毒素，亦可用可疑食物进行厌氧培养，分离病原菌。

(四) 婴儿肉毒中毒的确诊

主要依据检测患儿粪便中肉毒杆菌或肉毒杆菌毒素，因血中毒素可能已被结合而不易检出。创伤性肉毒中毒，主要检测伤口肉毒杆菌或血清中毒素。

笔记

【鉴别诊断】

早期由于咽干、红、痛，应与咽炎鉴别；呕吐、腹痛、便秘，应与肠梗阻、肠麻痹相鉴别；黏膜干燥、瞳孔扩大，应与阿托品或曼陀罗中毒相鉴别；还需与河豚或草蕈所致的食物中毒鉴别，这两种生物性食物中毒亦可产生神经麻痹症状，但河豚中毒轻者为指端麻木，重者则为四肢瘫痪。明显无力及瘫痪须与多发性神经炎、重症肌无力、白喉后神经麻痹、脊髓灰质炎等相鉴别。

【预后】

病死率较高，A 型为 60%~70%，B 型为 10%~30%，E 型为 30%~50%。E 型死亡较快。近年来由于早期使用抗毒血清，A 型病死率已降至 10%~25%，B 型为 1.5% 左右。多死于发病后 10 天内。存活者经积极治疗后逐渐恢复健康，一般无后遗症。

【治疗】

（一）一般及对症治疗

卧床休息，并予适当镇静剂，以避免瘫痪加重。外毒素在碱性溶液中易被破坏，在氧化剂作用下毒力减弱。因此应尽早（进食可疑食物 4 小时内）用 5% 碳酸氢钠或 1∶4000 高锰酸钾溶液洗胃及灌肠。对没有肠麻痹者，可服导泻剂或灌肠以清除未吸收的毒素，但不能用镁剂。吞咽困难者宜用鼻饲及输液补充每天必需的营养及水分。呼吸困难者应予吸氧，及早气管切开，给予人工呼吸器。加强监护，密切观察病情变化，防止肺部感染的发生。继发肺炎时给予抗菌药物治疗。

（二）抗毒素治疗

早期用多价抗毒素血清（A、B、E 型）对本病有特效，在起病后 24 小时内或瘫痪发生前注射最为有效，剂量每次 5 万 ~10 万 U，静脉或肌内注射（先做血清敏感试验，过敏者先行脱敏处理），必要时 6 小时后重复给予同样剂量 1 次。如已知毒素型别，可用单价抗毒素血清，每次 1 万 ~ 2 万 U。

（三）其他治疗

盐酸胍啶有促进周围神经释放乙酰胆碱作用，被认为对神经瘫痪和呼吸功能有改进作用，剂量为每天 15~50mg/kg，可鼻饲给予，但可出现胃肠反应、麻木感、肌痉挛、心律不齐等。

为防止肉毒杆菌在肠道内繁殖产生神经毒素，可用青霉素消灭肠道内肉毒杆菌。

【预防】

（一）管理传染源

一旦发生可疑食物中毒，应立即报告当地卫生防疫部门，及时进行调查、分析，制定防疫措施，及早控制疫情。

（二）切断传播途径

与胃肠型食物中毒相同，尤应注意罐头食品、火腿、腌腊食品、发酵豆的卫生检查。禁止出售变质食品，不食用变质食品。

（三）保护易感人群

如果进食食物已证明有肉毒杆菌或其外毒素存在，或同进食者已发生肉毒中毒时，未发病者应立即注射多价抗毒血清 1000~2000U，以防止发病。

（李家斌）

笔记

参考文献

1. 杨绍基，任红．传染病学．第7版．北京：人民卫生出版社，2008.
2. 马亦林，李兰娟．传染病学．第5版．上海：上海科学技术出版社，2011.
3. Sandrine Auger.The genetically remote pathogenic strain NVH-391-98 of the bacillus cereus group is representative of a cluster of thermophilic strains.Appl Environ Microbiol,2008,74(4):1276-1280.
4. Lotte P.Fromsoil to gut:bacillus cereus and its food poisoning toxins.FEMS Microbiol Rev,2008,32:579-606.

第三节　细菌感染性腹泻

细菌感染性腹泻（bacterial diarrhea）是指由细菌引起，以腹泻为主要表现的一组常见肠道传染病，一般为急性表现，也有病程超过14天的为迁延性腹泻。常伴有脱水和（或）电解质紊乱。本章节是指除霍乱、菌痢、伤寒、副伤寒以外的细菌感染性腹泻。该病发病呈全球性，一般为散发，可暴发流行。临床表现以胃肠道症状为主，轻重不一，多为自限性，但少数可发生严重并发症，甚至导致死亡。

【病原学】

常见细菌有沙门菌属、志贺菌属、大肠埃希菌、弯曲菌、耶尔森菌、金黄色葡萄球菌、副溶血性弧菌、艰难梭菌等，本节介绍其他章节未涉及且近年来较受重视的病原菌。

（一）大肠埃希菌

大肠埃希菌（*Escherichia coli*）属于埃希菌属，肠杆菌科，短杆状革兰阴性菌，无芽胞，大多有鞭毛，运动活跃。在15~46℃均能生长，最适宜温度为37℃，在水中可存活数周至数月，在冰箱中可长期生存。对酸有较强抵抗力，对高温和化学消毒剂敏感，75℃以上1分钟死亡。该菌是国际公认的卫生监测指示菌，在现代遗传工程中也被用作主要的工程菌。与人类腹泻有关的大肠埃希菌包括：肠致病性大肠埃希菌（*Enteropathogenic E. coli*）、肠毒素性大肠埃希菌（*Enterotoxigenic E. coli*）、肠侵袭性大肠埃希菌（*Enteroinvasive E.coli*）、产志贺毒素大肠埃希菌（*Shiga toxin-producing E.coli* 包括 O_{157}：H7 和非157株）、肠集聚性大肠埃希菌（*Enteroaggregative E. coli*）及弥漫黏附性大肠埃希菌（*Diffusely adherent E. coli*）。近年来造成美国、日本等许多国家暴发流行的出血性结肠炎主要为 O_{157}：H_7 所致，该菌显著的特点是能产生志贺样毒素，此毒素对非洲绿猴肾异倍体细胞（Vero 细胞）有毒性，故又称为VT毒素（verotoxin），具有神经毒、细胞毒和肠毒素作用。

（二）耶尔森菌

耶尔森菌（*Yersinia*）为革兰阴性短小杆菌，无芽胞，兼性厌氧，在30~42℃均可生存。可产生热稳定性肠毒素，121℃经30分钟不被破坏，对酸、碱稳定。广泛存在于自然环境中，经常可以从人类、动物、土壤、水及各种食品中分离出，煮沸、干燥及常规消毒剂可杀灭。常见的腹泻病原菌是小肠结肠炎耶尔森菌（*Yersinia enterocolitica*）。

（三）变形杆菌

变形杆菌（*Proteus*）属肠杆菌科，为革兰阴性菌，多形性，无芽胞和荚膜，有周鞭毛，运动活跃，最适温度为37℃，能产生肠毒素。该菌对外界适应力强，营养要求低，生长繁殖较迅速，存在于

笔记

人及各种野生动物肠内，也存在于粪肥、土壤及水中，在鱼、蟹及肉类中变形杆菌污染率较高。

(四) 艰难梭菌

艰难梭菌(*Clostridium difficile*)为革兰阳性杆菌，专性厌氧，有芽胞。能产生肠毒素，包括A和B两种毒素，对酶作用有抵抗力，酶作用24小时后仍保留全部活性，B毒素较A毒素细胞毒性强。艰难梭菌原为人、畜肠道中的正常菌群，在婴儿时带菌率尤高。

(五) 类志贺邻单胞菌

类志贺邻单胞菌(*Plesiomonas shigelloides*)为革兰阴性菌，单独或成双存在，可呈短链或长丝状，兼性厌氧，有动力，无芽胞和荚膜。与志贺菌有一些共同的生化反应和抗原结构，但毒力比志贺菌低得多。不耐高盐，存在于淡水、温血及冷血动物体内。

(六) 气单胞菌

气单胞菌(*Aeromonas*)为革兰阴性杆菌，单鞭毛，无荚膜和芽胞。广泛存在于自然界，河水、海水、供水系统中均可检测到本菌。能产生溶血素、肠毒素和细胞毒素以及杀白细胞素、上皮细胞黏附因子、细胞原缩因子等毒力因子，还可产生多种胞外酶。

【流行病学】

(一) 传染源

患者、携带者。一些动物可成为贮存宿主，在传染病传播中有重要意义，如牛是产志贺毒素大肠埃希菌的贮存宿主，猪和牛是小肠结肠耶尔森菌的贮存宿主。

(二) 传播途径

粪一口途径，可通过食用污染的食品、水而传播，引起食源性细菌性腹泻。人与动物的密切接触也可传播。苍蝇、蟑螂等昆虫因其生活习性特殊，在一些细菌性腹泻的传播中发挥了重要作用。通过医务人员的手或污染公共物品可造成医院内感染引起医院内腹泻(nosocomial diarrhea)传播。

(三) 人群易感性

普遍易感，没有交叉免疫。儿童、老年人、有免疫抑制或慢性疾病者为高危人群，并且容易发生严重并发症，一些正使用抗生素的患者是抗生素相关性腹泻的高危人群。另外，旅游者易发生细菌性腹泻，称为旅游者腹泻。患病后一般可获得免疫力，但持续时间较短。

(四) 流行特征

1. **地区性** 广泛流行于世界各地，欧美国家细菌性腹泻主要病菌为非伤寒沙门菌，其次为弯曲菌和志贺菌属。发展中国家以志贺菌属、沙门菌属、大肠埃希菌为主，我国各个地区的报道结果差异较大，有的以志贺菌属为主，有的地区以大肠埃希菌为主，沿海地区则以沙门菌属、副溶血性弧菌更常见。

2. **季节性** 全年均可发病，好发于夏、秋季，部分细菌性腹泻如耶尔森菌肠炎好发于冬季。

3. **年龄分布** 可侵犯各年龄组，最易感染的是抵抗力弱的儿童、年老体衰者。

4. **可散发感染或暴发流行** 一般为散发感染，也可发生暴发流行，危害非常大。

【发病机制与病理解剖】

(一) 发病机制

1. **分泌性腹泻** 病原菌进入肠道后，并不侵入肠上皮细胞，仅在小肠内繁殖，黏附于肠黏膜，释放肠毒素，与肠黏膜表面的受体结合，刺激肠黏膜分泌过多的水和Na^+到肠腔，当分泌量超过吸收能力时可导致腹泻，故称为分泌性腹泻。此类细菌包括产毒性大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、变形杆菌、气单胞菌、不凝集弧菌、艰难梭菌等。

笔记

2. **侵袭性腹泻** 细菌通过菌毛等直接侵入肠上皮细胞，生长繁殖并分泌外毒素，导致细胞

蛋白合成障碍，造成细胞的功能障碍和黏膜的坏死、溃疡形成以及炎性渗出，肠内渗透压升高，从而使电解质、溶质和水的吸收发生障碍，并产生前列腺素，进而刺激分泌，增加肠的动力，引起腹泻。脓血便为其特征表现，又称之为渗出性腹泻。沙门菌属、空肠弯曲菌、耶尔森菌、侵袭性大肠埃希菌、肠出血性大肠埃希菌等均能引起侵袭性腹泻。耶尔森菌既能引起侵袭性腹泻，又可释放肠毒素而引起分泌性腹泻。

EHEC O_{157}：H_7 毒力强，很少量细菌即可使人发病，对黏膜细胞破坏力大，一旦侵入人的肠内，依靠其黏附因子——紧密黏附素依附肠壁滋生并释放 VT 毒素，引起的肠上皮损伤，VT 毒素可穿越肠上皮细胞进入血液循环，造成肠道、中枢神经系统及肾脏损伤。

（二）病理解剖

1. 分泌性腹泻　作用于空肠和十二指肠，黏膜病变轻微，绒毛顶端黏膜下水肿，隐窝细胞有伪足样突起伸向隐窝腔内。上皮杯状细胞的黏膜分泌增加，黏膜上皮固有层毛细血管充血，上皮细胞出现线粒体肿胀和嵴的消失、高尔基体泡囊增加及内质网的扩张和囊泡形成等。

但艰难梭菌相关性腹泻主要发生在大肠，偶见于小肠。病变肠段黏膜早期充血、水肿、糜烂、溃疡，周围有红晕，不久便形成典型的假膜。病变进展时假膜可由点状融合成不规则片状，严重时可出现剥脱性改变及渗血。假膜在艰难梭菌相关性腹泻具有特征性，是确诊依据之一。

2. 侵袭性腹泻　主要病变部位在小肠末端和结肠黏膜，肠上皮细胞肿胀、线粒体消失、内积脂质的膜样囊泡增多及核固缩，上皮细胞内可见病原菌。部分病原菌可侵入黏膜固有层和肠系膜淋巴结，引起固有层大量多形核白细胞聚积的趋化反应和炎性病变，并可在肠系膜淋巴结内繁殖，甚至引起全身感染或菌血症。

EHEC O_{157}：H_7 的 VT 毒素除了作用于肠上皮细胞外，还可作用于血管内皮细胞、肾脏、脾脏和神经组织细胞等，引起微血管病性溶血性贫血、血小板减少、广泛肾小管坏死，还可累及胰腺、肾上腺、心脏、中枢神经系统等部位。

【临床表现】

潜伏期数小时至数天、数周。多急性起病，少数起病较缓慢。临床表现轻重不一，以胃肠道症状最突出，出现食欲缺乏、恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻，可伴里急后重，腹泻次数可多至十几、二十多次，甚至不计其数，粪便呈水样便、黏液便、脓血便，分泌性腹泻一般不出现腹痛，侵袭性腹泻多出现腹痛。常伴畏寒、发热、乏力、头晕等表现，病情严重者，因大量丢失水分引起脱水、电解质紊乱甚至休克。病程为数天至 1~2 周，常为自限性，少数可复发。超过 14 天的腹泻，称为迁延性腹泻。不同细菌所致腹泻的临床类型不同，现将常见类型分述如下：

1. 产志贺毒素大肠埃希菌感染　病前多有食用生或半生肉类、生乳等不洁饮食史。往往急性起病，轻者水样泻，典型者突起剧烈腹痛、水样便，数天后出现血性便，发生腹痛、腹泻、低热或不发热，极易被误诊为痢疾。严重者伴有剧烈腹痛、高热、血便，感染一周后可合并溶血性尿毒综合征（hemolytic uremic syndrome，HUS）、血栓性血小板减少性紫癜、脑神经障碍等，危及生命。严重者可导致死亡，病死率达 5%~10%。

2. 耶尔森菌感染　由于本菌易在低温下生长，所以在一些寒冷的国家和地区或在寒冷的季节较为常见，因此有人称其为“冰箱病”。近年来，随着人们生活水平的提高，暴发较为少见，以散发为主。婴幼儿及儿童胃肠炎症状突出，成人以肠炎为主。起病急，以发热、腹泻、腹痛为主要表现，热程多为 2~3 天，腹泻一般 1~2 天，重者达 1~2 周，粪便多水样，带黏液，可有脓血便，腹痛常见，可局限在右下腹，并且伴肌紧张和反跳痛，容易误诊为阑尾炎，尤其是幼儿患者。虽然小肠结肠炎耶尔森菌感染属于自限性疾病，但值得关注的是由它感染会引发多种肠外疾病，如结节性红斑、关节炎、耶尔森肝炎等。

3. 变形杆菌感染　变形杆菌属于条件致病菌，是医院感染的常见机会致病菌，特别是抵抗

笔记

力下降后使用广谱抗生素者。在一定条件下可引起多种感染，如化脓性感染、尿路感染、胃肠炎、急性胃炎、心内膜炎、败血症等。主要表现为发热、恶心、呕吐、腹痛、腹泻，腹痛部位在上腹和脐周，腹泻轻者每天数次，重者 20~30 次。

4. 医院内腹泻(nosocomial diarrhea) 多由艰难梭菌引起，称为艰难梭菌相关性腹泻(Clostridium difficile associated diarrhea，CDAD)，即假膜性肠炎，其发生率近年来不断升高，是医院感染性腹泻的主要病因。与住院或门诊患者使用抗生素后引起肠道菌群紊乱、高龄或有其他基础疾病以及可能和患者的遗传背景有关。大多数表现为轻到中度水样腹泻、发热、腹胀、下腹或全腹散在痉挛性疼痛。严重者也见黏液便，血便少见，严重的并发症有脱水、低蛋白血症、电解质紊乱、肠麻痹和肠穿孔，其病死率为 2%~5%，但老年人和衰弱患者病死率达 10%~20%，甚至达 30%~80%，与死亡相关的唯一原因是延误诊断。

5. 旅游者腹泻 是出国旅行者中报告的最主要感染性疾病，在致病微生物中，细菌占 61%，肠毒素性大肠埃希菌是最重要的病原，其他包括肠集聚性大肠埃希菌、弥漫黏附性大肠埃希菌、志贺菌属、沙门菌属、弯曲菌属、耶尔森菌、气单胞菌及非霍乱性弧菌等。发病率在发达国家和工业化国家为 4%，在以色列、日本、南非以及某些加勒比海岛屿国家大约为 20%，在其他发展中国家及近发达国家为 20%~70% 不等。通常情况下该病起病较急(数小时至数天)，约 40% 的旅游者腹泻患者症状轻微，重者出现明显腹泻症状，伴有腹部绞痛、恶心、呕吐以及发热等症状。

【实验室检查】

(一) 外周血常规检查

一般白细胞总数升高或正常，中性粒细胞增多或伴核左移。

(二) 粪便常规

肉眼观察粪便的外形、量、稠度及有无食物残渣、黏液、脓血等。不同细菌感染后粪便可呈稀水样便、洗肉水样便、脓血便、血便、黏液便等性状。如怀疑霍乱弧菌、弯曲菌感染，应用粪便悬滴检查，霍乱弧菌可见特征性鱼群样运动，弯曲菌则可见突进性运动的螺旋形细菌。

(三) 粪便培养

粪便培养为确诊依据，一般培养阳性率低，提高阳性率的方法包括：①应用抗生素之前取材；②取新鲜粪便的黏液脓血部分；③标本保温及时送检；④连续多次培养；⑤结肠镜检时取材；⑥除采用双硫与血液琼脂培养基外，应根据可疑致病菌选用相应的培养基与培养条件。

(四) 免疫学检查

常用方法有乳胶凝集试验、酶联免疫吸附试验(ELISA)、被动血凝集试验(PHA)、免疫荧光法(IFA)、免疫磁球法、酶免疫荧光法等，用于粪便中细菌及毒素、血清中特异性抗原抗体的检测。

(五) 核酸检测

基因探针技术和聚合酶链反应技术，检测病原菌特异性基因片段，该法简便、迅速、灵敏。DNA 指纹图谱、脉冲凝胶电泳等可追踪医院内感染的播散，有利于流行病学调查。

【并发症】

(一) 脱水、酸中毒和电解质紊乱

腹泻时大量水和电解质丢失，进而引起脱水、电解质紊乱、酸中毒，严重者可能致死，如果数小时内腹泻丢失液体 2000~3000ml 以上而得不到补充，脱水、酸中毒和电解质紊乱很容易发生，尤其是儿童、老年人及体弱者更易致死。

(二) 菌血症

常见于沙门菌、胎儿弯曲菌引起。

(三) 溶血性尿毒综合征

可以由多种病原引起，如大肠埃希菌、伤寒杆菌、志贺菌属等，尤以产志贺毒素大肠埃希菌 O_{157}:H_7 多见。通常发生于腹泻开始后的1~2周，主要表现为发热、血小板减少、微血管病性溶血性贫血、肾功能异常，部分患者还有头痛、嗜睡、烦躁、幻觉等表现，大约数小时或12小时后出现痉挛、昏睡等症状。

(四) 吉兰-巴雷综合征

吉兰-巴雷综合征（Guillain-Barre syndrome，GBS）常见于弯曲菌腹泻引起。

(五) 反应性关节炎和虹膜炎

反应性关节炎和虹膜炎（reactive arthritis and iritis）常见于弯曲菌、沙门菌、福氏志贺菌及耶尔森菌引起。

(六) 感染后肠易激综合征

感染后肠易激综合征（postinfectious irritable bowel syndrome）见于多种细菌感染，腹泻开始后5~15天。空肠弯曲菌感染后较常见，且较其他原因所致的GBS重，病死率高。通常表现为急性或亚急性的四肢对称性弛缓性瘫痪。

(七) 其他

肠穿孔、中毒性巨结肠、脑水肿、败血症、感染性休克、心包炎、反应性关节炎、血栓性血小板减少性紫癜等。

【诊断】

根据流行病学资料，包括发病季节、地区、年龄，有无不洁饮食史、集体发病史、动物接触史、疫水接触史及抗生素使用史、手术史，结合发病症状、体征、病程以及腹泻次数、性状等考虑可能的病原菌，确诊有赖于粪便病原菌的分离培养及特异性检查。

【鉴别诊断】

应与其他感染性腹泻鉴别：如病毒、真菌、寄生虫引起的腹泻；与非感染性腹泻鉴别：如溃疡性结肠炎、克罗恩病、肿瘤性腹泻及功能性腹泻。

【预后】

多为自限性疾病，预后良好，但儿童、老年人、免疫缺陷或合并其他疾病者病死率稍高。

【治疗】

(一) 一般治疗及对症治疗

腹泻时一般不禁食，可进流食或半流食，忌多渣油腻和刺激性食物，暂时停饮牛奶及其他乳制品，避免引起高渗性腹泻。腹泻频繁，伴有呕吐和高热等严重感染中毒症状者，应卧床休息、禁食，并鼓励多饮水

腹泻伴有呕吐或腹痛剧烈者，可予阿托品类药物，但慎用或禁用阿片制剂，因其能强烈抑制肠蠕动，使肠毒素易被吸收而加重中毒或诱发中毒性巨结肠。也有主张使用肠黏膜保护制剂如蒙脱石散（思密达）等，可吸附病原菌和毒素，并能通过与肠道黏液分子间的相互作用，增强黏液屏障，以防御病原菌的侵入 另外小檗碱（黄连素）具有良好的收敛和轻微抑菌作用，对于细菌性腹泻有一定作用。

(二) 补充水和电解质

1. 口服补液盐（oral rehydration salts，ORS）**治疗** 适用于急性腹泻轻、中度脱水及重度脱水的辅助治疗，WHO推荐的ORS配方（于2001年纽约发布）含 Na^+ 75mmol/L、Cl^- 65mmol/L、K^+

笔记

20mmol/L、枸橼酸根 10mmol/L、葡萄糖 75mmol/L，总渗透压为 245mOsm/L，较以前 ORS 液渗透压低，更适合非霍乱腹泻。服用剂量和次数根据患者腹泻次数和脱水程度掌握。

2. 静脉补液疗法 重症腹泻伴脱水、电解质紊乱、酸中毒或休克者，补液推荐用乳酸林格液，最初应快速静脉补液，遵循补液的基本原则，继发酸中毒者静脉给予 5% 碳酸氢钠或 11.2% 乳酸钠，用量可根据血气分析结果先给予半量，视具体情况再决定，注意补充钾、钙。当患者脱水纠正、呕吐好转后即改为口服补液。

3. 补锌 世界卫生组织建议，一发生腹泻就补锌，可以降低腹泻的病程和严重程度，以及脱水的危险。连续补锌 10~14 天，可以完全补足腹泻期间丢失的锌，而且降低在 2~3 个月内儿童再次腹泻的危险。不论使用什么配方，可以采用锌糖浆或者药片。

（三）抗菌治疗

不同病原菌所使用抗菌药物不同，耶尔森菌感染的轻症患者多为自限性，不必应用抗菌药物治疗，重症或并发败血症者根据药物敏感试验选用，疗程 2~3 天，该菌一般对氨基糖苷类抗生素、氯霉素、磺胺类和氟喹诺酮类等敏感。侵袭性、致病性或产肠毒素性大肠埃希菌引起的腹泻一般可选用氟喹诺酮类或磺胺类药物口服，疗程 3~5 天。

值得重视的是肠出血性大肠埃希菌感染所致腹泻治疗中，由于抗生素可促使 O_{157} 菌释放 VT 毒素，从而使患者并发 HUS 的危险性增加。因此 2002 年卫生部规定：肠出血性大肠埃希菌 O_{157} 患者和疑似患者禁止使用抗生素，疫区内的其他一般腹泻患者应慎用抗生素。

CDAD 轻症患者停用抗菌药即可使正常菌群恢复，症状缓解，如果停用抗菌药后腹泻持续 48 小时或 72 小时以上，应当考虑选用抗菌药。重症患者，应立即予以有效抗菌药治疗。95% 以上的艰难梭菌对甲硝唑和万古霉素敏感，二者疗效相仿。

AIDS 相关性腹泻治疗应该及时早期足量应用抗菌药物，如头孢菌素及氟喹诺酮类药物。使用青霉素或氯霉素治疗鼠伤寒沙门菌可能会导致多重耐药株的出现，使病程延长和出现菌血症。因此对较重病情的腹泻患者可联合用药或根据药敏试验，选用敏感抗菌药物治疗，疗程较普通人的感染性腹泻时间长。

（四）微生态疗法

由于引起细菌性腹泻的原因在于外源细菌的侵入或正常细菌的易位、比例失调等，均导致肠道正常菌群的破坏，肠道微生态的失衡，故近年来细菌感染性腹泻的治疗中推广微生态疗法，目的是恢复肠道正常菌群，重建肠道生物屏障，拮抗病原菌定植侵袭，有利于腹泻的控制。常用制剂有益生菌和益生元，益生菌如双歧杆菌、乳酸菌、粪球菌等。益生元包括乳果糖、果寡糖、菊糖等。但是注意口服活菌制剂应该与抗生素隔 2 小时左右，以免被杀灭，影响疗效。

【预防】

（一）管理传染源

设置肠道专科门诊，早期发现患者并对部分感染性腹泻患者进行隔离与治疗。对从事饮食业、保育员和给水人员定期体检，以检出慢性患者、带菌者；对吐泻物及饮食用具要严格消毒；受感染动物就地处理。对于多发或暴发疫情，要立即隔离、治疗患者，采样做病原学和（或）血清学检查，尽快查明病原菌，确定传染来源。

（二）切断传播途径

切断传播途径是预防和控制腹泻的重要措施，包括养成良好个人卫生习惯、加强饮食、饮水卫生管理以及对媒介昆虫的控制。处理好污物、污水，对患者的粪便等排泄物加入粪便量 1/5 的含氯石灰或等量的 10% 含氯石灰乳剂，处理后倒入便池。对于重点人群、集体单位、临时大型工地，要积极采取综合性预防措施，预防暴发和流行。

笔记

(三) 保护易感人群

采用预防接种的方法能使急性细菌性腹泻的暴发和流行得到控制，有关疫苗正在研究中。

(四) 其他预防措施

对于医源性的细菌性腹泻的预防，应当隔离患者，严格执行消毒隔离措施，如医务人员严格洗手，接触患者时戴手套，使用一次性医疗器械，以防止交叉感染。保持医院环境清洁，对内镜等反复使用的设备及易于被粪便污染的场所，采用有效的消毒剂，充分消毒。由于艰难梭菌最主要的来源为医院环境，因此预防的重点在于正确使用抗菌药，尤其是林可霉素、克林霉素、第三代头孢菌素及其他广谱抗菌药等易引起 CDAD 的药物。

（韦 嘉）

参考文献

1. 杨绍基，任红．传染病学．第 7 版．北京：人民卫生出版社，2008.

2. Herbert L.Bacterial Diarrhea.N Engl J Med，2009，361：1560-1569.

3. 中华人民共和国卫生部．肠出血性大肠埃希菌 O_{157} 感染性腹泻应急处理预案．2002.

4. 中华人民共和国卫生部．感染性腹泻的诊断标准及处理原则 GB 17012-1997.2005.

5. 腹泻治疗——医生和高年资卫生工作者使用手册．世界卫生组织，2005.

6. 陈春雷．感染微生态学研究进展．国外医学，流行病学与传染病学分册，2005，32(5)：271-273.

第四节 霍 乱

霍乱（cholera）是由霍乱弧菌（*Vibrio cholerae*）引起的烈性肠道传染病，发病急，传播快，是亚洲、非洲、拉丁美洲等地区腹泻的重要原因，属国际检疫传染病，在我国，霍乱属于甲类传染病。典型的临床表现为：急性起病，剧烈的腹泻、呕吐，以及由此引起的脱水、肌肉痉挛，严重者导致循环衰竭和急性肾衰竭。

【病原学】

霍乱的病原体为霍乱弧菌。

(一) 霍乱弧菌生物学特点

霍乱弧菌革兰染色阴性，是弧形或逗点状的杆菌，长为 1.5~3.0μm，宽为 0.3~0.4μm，菌体尾端有一鞭毛，其中的 O_{139} 群霍乱弧菌在菌体外还有荚膜。霍乱弧菌运动活泼，在暗视野悬滴镜检呈穿梭状运动，患者粪便直接涂片时可见弧菌纵列呈“鱼群”样。该病原菌属兼性厌氧菌，在普通培养基中生长良好，在碱性环境中生长繁殖更快，一般增菌培养采用 pH 8.4~8.6 的 1% 碱性蛋白胨水。

霍乱弧菌有耐热的菌体（O）抗原和不耐热的鞭毛（H）抗原。H 抗原为霍乱弧菌属所共有；O 抗原特异性高，有群特异性和型特异性两种抗原，是霍乱弧菌分群和分型的基础。

霍乱弧菌可产生肠毒素、神经氨酸酶、血凝素，菌体裂解后还可释放内毒素。其中霍乱肠毒素（cholera toxin，CT）是产生霍乱症状的关键物质，它是一种不耐热的毒素，56℃环境中 30 分钟即被破坏。霍乱弧菌体表有一种特殊的菌毛——毒素协同菌毛 A（toxin coregulated pilus A，TcpA），TcpA 在霍乱弧菌定居人类肠道中起重要作用，也被称为“定居因子”。

笔记

霍乱弧菌对热、干燥、酸及一般消毒剂均甚敏感。干燥 2 小时或加热 55℃ 10 分钟，弧菌即可死亡，煮沸后立即被杀死。在正常胃酸中，霍乱弧菌能存活 4 分钟。自来水及深井水中加 0.5mg/L 的氯，经 15 分钟即可杀死。但霍乱弧菌在自然环境中存活时间较长，一般在河水、海水和井水中，埃尔托生物型可存活 1~3 周；当霍乱弧菌黏附于藻类或甲壳类动物时，其存活期还可延长，在合适的外环境中甚至可存活 1 年以上。

（二）分类

WHO 腹泻控制中心根据霍乱弧菌的 O 抗原特异性、生化性状、致病性等不同，将霍乱弧菌分为以下三群：

1. O_1 群霍乱弧菌 本群是霍乱的主要致病菌。根据表现型的不同，可进一步分为古典生物型（classical biotype）和埃尔托生物型（El Tor biotype）。如根据 O 抗原的不同，则可分为三个血清型：①小川型（异型，Ogawa）含 A、B 抗原；②稻叶型（原型，Inaba）含 A、C 抗原；③彦岛型（中间型，Hikojima）含 A、B 与 C 三种抗原。B、C 抗原可因弧菌的变异而互相转化，如小川型和稻叶型之间可以互相转化。

2. 非 O_1 群霍乱弧菌 不能被 O_1 群霍乱弧菌的多价血清所凝集，故统称为不凝集弧菌。目前非 O_1 群霍乱弧菌已从 O_2 群编排至 O_{220} 以上血清群，一般无致病性，仅少数血清群可引起散发性腹泻。但是，其中的 O_{139} 群霍乱弧菌具有特殊性，它是 1992 年孟加拉霍乱流行时发现的新的血清群，不被 O_1 群和非 O_1 群的 O_2~O_{138} 群霍乱弧菌诊断血清所凝集，故命名为 O_{139} 群。它含有与 O_1 群霍乱弧菌相同的毒素基因，能引起流行性腹泻。世界卫生组织确定 O_{139} 群霍乱弧菌所引起的腹泻与 O_1 群霍乱弧菌引起的腹泻同样对待。

3. 不典型 O_1 群霍乱弧菌 本群霍乱弧菌可被多价 O_1 群血清所凝集，但本群弧菌在体内外均不产生肠毒素，因此没有致病性。

【流行病学】

霍乱在人群中流行已达两个多世纪。自 1817 年以来，霍乱发生了七次世界性大流行。1883 年第五次大流行时，Koch 从患者粪便中发现霍乱弧菌，明确了本病病原体。目前认为第六次大流行（或许包括第五次大流行）与古典生物型霍乱弧菌有关。1961 年以来的第七次大流行，则以埃尔托生物型霍乱弧菌为主。1992 年在印度、孟加拉等地发生霍乱暴发流行，已证实是由新血清群——O_{139} 群霍乱弧菌所引起，波及巴基斯坦、泰国、斯里兰卡、尼泊尔、英格兰、美国、日本、德国和我国部分地区，有人认为有形成第八次大流行的趋势。

自从 1820 年霍乱传入我国后，每次世界性大流行均波及我国。新中国成立后古典生物型霍乱在我国的流行得到了控制，但由于对外交往频繁，20 世纪 60 年代埃尔托生物型霍乱传入我国沿海一带。我国于 1993 年 5 月首先在新疆发现 O_{139} 群霍乱病例，至 2012 年我国共报告 1000 余例 O_{139} 群霍乱病例。

（一）传染源

患者和带菌者是霍乱的主要传染源，其中轻型和隐性感染者不易确诊，往往不能及时隔离和治疗，在疾病传播上起着重要作用。

（二）传播途径

患者及带菌者的粪便或排泄物污染水源或食物后可引起霍乱暴发流行。霍乱弧菌能通过污染鱼、虾等水产品引起传播。日常生活接触和苍蝇亦起传播作用。

（三）人群易感性

人群对霍乱弧菌普遍易感，本病隐性感染较多。病后可获一定免疫力，能产生抗菌抗体和抗肠毒素抗体，但亦有再感染的报告。

笔记

（四）流行季节与地区

在我国霍乱流行季节为夏、秋季，以 7~10 月为多。流行地区主要是沿海一带如广东、广西、浙江、江苏、上海等省份为多。

（五）O_{139} 群霍乱的流行特征

病例无家庭聚集性，发病以成人为主，男多于女。主要经水和食物传播，O_{139} 群是首次发现的新流行株，人群普遍易感。在霍乱地方性流行区，人群对 O_1 群霍乱弧菌有免疫力，但不能保护免受 O_{139} 群霍乱弧菌感染。现有的霍乱菌苗对 O_{139} 群霍乱无保护作用。

【发病机制和病理解剖】

（一）发病机制

人体食入霍乱弧菌后是否发病，主要取决于机体的免疫力、食入弧菌的数量和致病力。正常胃酸可杀灭一定数量的霍乱弧菌，口服菌苗可使肠道产生特异性 IgM、IgG 和 IgA 抗体，亦能阻止弧菌黏附于肠壁而免于发病。若曾进行胃大部分切除使胃酸分泌减少，或大量饮水、大量进食使胃酸稀释，抑或食入霍乱弧菌的量超过 10^8~10^9，均能引起发病。

霍乱弧菌经胃抵达肠道后，通过鞭毛运动以及弧菌产生的蛋白酶作用，穿过肠黏膜上的黏液层，在 TcpA 和霍乱弧菌血凝素的作用下，黏附于小肠上段肠黏膜上皮细胞刷状缘。霍乱弧菌在小肠的碱性、富含营养素和胆盐的环境中迅速繁殖，并产生外毒素性质的霍乱肠毒素（也称霍乱原，choleragen）。

霍乱肠毒素是引起霍乱症状的主要物质。它由 1 个 A 亚单位和 5 个 B 亚单位组成，当霍乱肠毒素与肠黏膜接触后，B 亚单位识别肠黏膜上皮细胞的膜表面受体 - 神经节苷脂（GM_1），并与之结合，接着具有酶活性的 A 亚单位进入肠黏膜细胞内，A 亚单位能从烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）中转移二磷酸腺苷 - 核糖（ADP-ribose）至 G 蛋白（又称 GTP 酶）。G 蛋白经 ADP- 核糖化后，其 GTP 酶的活性受到了抑制，导致腺苷酸环化酶（AC）持续活化，其结果促进三磷酸腺苷（ATP）不断转变为环磷酸腺苷（cAMP）。当细胞内 cAMP 浓度升高时，即刺激肠黏膜隐窝细胞过度分泌水、氯化物及碳酸氢盐，同时抑制肠绒毛细胞对钠的正常吸收，以致出现大量水分和电解质聚集在肠腔，形成本病特征性的剧烈水样腹泻。

霍乱肠毒素还能促使肠黏膜杯状细胞分泌黏液增多，使腹泻水样便中含大量黏液。此外，腹泻导致的失水，使胆汁分泌减少，因而腹泻出的粪便可呈“米泔水”样。

（二）病理生理

霍乱患者的粪便为等渗性，电解质的含量：钠 135mmol/L、氯 100mmol/L，钾 15mmol/L，碳酸氢盐 45mmol/L，其中钾和碳酸氢盐浓度为血浓度的 2~5 倍。霍乱引起的剧烈吐泻可导致脱水、电解质紊乱和酸碱失衡。

1. 水和电解质紊乱　霍乱患者由于剧烈的呕吐与腹泻，体内水和电解质大量丧失，因而导致脱水和电解质紊乱。严重脱水患者可出现循环衰竭，进一步引起急性肾衰竭。

虽然霍乱患者丢失的液体是等渗液体，但其中含钾量约为血清钾的 4~5 倍，因此补液治疗时，在有尿的情况下应及时补钾。否则严重低血钾可导致心律失常，亦能引起肾小管上皮细胞变性，进一步加重肾衰竭。

2. 代谢性酸中毒　主要由于腹泻丢失大量碳酸氢盐所引起。此外，失水导致的周围循环衰竭，组织因缺氧进行无氧代谢，因而乳酸产生过多可加重代谢性酸中毒。急性肾衰竭，不能排泄代谢产生的酸性物质，也是引起酸中毒的原因。

（三）病理解剖

本病主要病理变化为严重脱水，脏器实质性损害不严重。可见皮肤苍白、干瘪、无弹性，皮下组织和肌肉脱水，心、肝、脾等脏器因脱水而缩小。肾小球和肾间质毛细血管扩张，肾小管变

笔记

性和坏死。小肠仅见苍白、水肿，黏膜面粗糙。

【临床表现】

潜伏期1~3天(数小时~5天)。多为突然发病，古典生物型和O_{139}型霍乱弧菌引起的疾病，症状较重；埃尔托生物型所致者常为轻型，隐性感染较多。典型病例病程分为以下三期：

(一) 泻吐期

1. 腹泻　是发病的第一个症状，其特点为无发热，无里急后重感，多数不伴腹痛，排便后自觉轻快感。起初粪便含粪质，后为黄色水样便或“米泔水”样便，有肠道出血者排出洗肉水样便，无粪臭。粪便量多次频，每天可达数十次，甚至排便失禁。O_{139}群霍乱的特征是，发热、腹痛比较常见(达40%~50%)，而且可以并发菌血症等肠道外感染。

2. 呕吐　一般发生在腹泻后，多为喷射状，少有恶心。呕吐物初为胃内食物，后为水样，严重者可呕吐“米泔水”样液体。轻者可无呕吐。

(二) 脱水期

频繁的腹泻和呕吐使患者迅速出现脱水、电解质紊乱和代谢性酸中毒，严重者出现循环衰竭、急性肾衰竭。此期一般持续数小时至2~3天，病程长短主要取决于治疗是否及时和正确与否。

1. 脱水　轻度脱水约失水1000ml(儿童70~80ml/kg)，可见皮肤黏膜稍干燥，皮肤弹性略差。中度脱水约失水3000~3500ml(儿童80~100ml/kg)，可见皮肤弹性差、眼窝凹陷、声音轻度嘶哑、血压下降及尿量减少。重度脱水者约失水4000ml(儿童100~120ml/kg)，出现皮肤干皱、无弹性，声音嘶哑，并可见眼眶下陷，两颊深凹，神志淡漠或不清的“霍乱面容”，患者极度无力，尿量明显减少。

2. 肌肉痉挛　由于吐泻使钠盐大量丢失，低钠可引起腓肠肌和腹直肌痉挛，表现为痉挛部位的疼痛，肌肉呈强直状态。

3. 低血钾　频繁的腹泻使钾盐大量丧失，低血钾可引起肌张力减低、腱反射消失、鼓肠甚至心律失常。

4. 尿毒症、酸中毒　临床表现为呼吸增快，严重者除出现Kussmaul大呼吸外，还可有意识障碍，如嗜睡、感觉迟钝甚至昏迷。

5. 循环衰竭　是严重失水所致的低血容量性休克。出现四肢厥冷，脉搏细速甚至不能触及，血压下降或不能测出。继而由于脑部供血不足，脑缺氧而出现意识障碍，开始为烦躁不安，继而呆滞、嗜睡甚至昏迷。

(三) 恢复期或反应期

腹泻停止，脱水纠正后，症状逐渐消失，体温、脉搏、血压恢复正常。少数患者可有反应性低热，可能是循环改善后肠毒素吸收增加所致，一般持续1~3天后自行消退。

除了典型病例外，临床上尚有一种罕见的中毒型霍乱，又称“干性霍乱”(cholera sicca)，起病急骤，发展迅速，尚未出现明显的吐泻症状即进入中毒性休克而死亡。

【实验室检查】

(一) 一般检查

1. 血常规及生化检查　失水可引起血液浓缩，红细胞计数和白细胞计数均升高，尿素氮、肌酐升高，而碳酸氢离子下降。治疗前由于细胞内钾离子外移，血清钾可在正常范围，当酸中毒纠正后，钾离子移入细胞内而出现低钾血症。

2. 尿常规　可有少量蛋白，镜检有少许红细胞、白细胞和管型。

3. 粪便常规　可见黏液和少许红细胞、白细胞。

笔记

（二）病原菌检查

1. 粪便涂片染色 粪便涂片并作革兰染色，显微镜下可见革兰染色阴性的弧菌，呈鱼群样排列。

2. 动力试验和制动试验 将新鲜粪便做悬滴或暗视野显微镜检，可见穿梭状运动的弧菌，即为动力试验阳性。随后加上 1 滴 O_1 群抗血清，如细菌停止运动，提示标本中有 O_1 群霍乱弧菌；如细菌仍活动，再加 1 滴 O_{139} 抗血清，细菌活动消失，则证明为 O_{139} 霍乱弧菌。上述检查可作为霍乱流行期间的快速诊断方法。

3. 增菌后分离培养 所有怀疑霍乱患者的粪便，除作显微镜检外，均应进行增菌后分离培养。粪便留取应在使用抗菌药物之前，并尽快送到实验室作培养。增菌培养基一般用 pH 8.6 的碱性蛋白胨水，置 37℃培养 6~8 小时后，再转种到霍乱弧菌能生长的选择性培养基，如庆大霉素琼脂、TCBS、四号琼脂和碱性营养琼脂等，18~24 小时后菌落生长，然后与 O_1 群、O_{139} 群特异性的单克隆抗体或诊断血清进行玻片凝集实验。

4. 霍乱弧菌快速辅助检测 目前使用较多的是霍乱弧菌胶体金快速检测法，该方法主要检测 O_1 群和 O_{139} 群霍乱弧菌抗原成分，操作简单。目前此类方法的检出限为 10^5 个菌 / 毫升，因此在轻型病例及带菌者调查中存在漏检的可能，需要同时进行增菌培养后检测，以提高检出率。

5. 霍乱毒素基因 PCR 检测 通过 PCR 方法识别霍乱弧菌毒素基因来诊断霍乱，该方法的特异性和灵敏度均较高，需要在符合 PCR 实验条件的实验室中进行，同时需要严格的核酸提取操作。

6. 血清免疫学检查 霍乱弧菌感染后，能产生抗菌抗体和抗肠毒素抗体。抗菌抗体中的抗凝集素抗体一般在发病第 5 天出现，病程 8~21 天达高峰。血清免疫学检查主要用于流行病学的追溯诊断和粪便培养阴性的可疑患者的诊断。抗凝集素抗体双份血清滴度 4 倍以上升高有诊断意义。

【并发症】

1. 急性肾衰竭 发病初期由于剧烈吐泻导致脱水，可出现肾前性少尿，经及时补液可不发生肾衰竭。如得不到及时纠正，可由于肾脏供血不足，肾小管缺血性坏死，出现氮质血症，严重者可出现尿毒症而死亡。

2. 急性肺水肿 代谢性酸中毒可导致肺循环高压，后者又可因补充大量不含碱的盐水而加重。

【诊断】

诊断原则：依据患者的流行病学、临床表现及实验室检查结果进行综合判断。

（一）确诊病例

有下列情况之一者，确诊为霍乱：

1. 有腹泻、呕吐等症状，粪便、呕吐物或肛拭子细菌培养分离到 O_1 群和（或）O_{139} 群霍乱弧菌。

2. 在疫源检索中，粪便培养检出 O_1 群和（或）O_{139} 群霍乱弧菌前后各 5 天内有腹泻症状者。

（二）临床诊断病例

符合下列情况之一者，即为临床诊断病例：

1. 有轻、中、重型或干性霍乱的临床表现，并在其日常生活用品或家居环境中检出 O_1 群和（或）O_{139} 群霍乱弧菌。

2. 在一起确认的霍乱暴发疫情中，暴露人群中具备轻、中、重型或干性霍乱的临床表现者。

笔记

(三) 带菌者

无霍乱临床表现，但粪便、呕吐物或肛拭子细菌培养分离到 O_1 群和(或)O_{139} 群霍乱弧菌者。

【鉴别诊断】

本病应与其他病原微生物引起的腹泻相鉴别，主要包括以下疾病：

1. 细菌性食物中毒 主要病原菌包括副溶血性弧菌、葡萄球菌、变形杆菌、蜡样芽胞杆菌等，由于细菌在食物中产生肠毒素，人进食后发病。起病急骤，有食用海(水)产品或不洁食物史，潜伏期短，常先吐后泻，排便前往往有肠鸣、阵发性腹部剧痛，粪便为黄色水样便、偶带脓血。收集患者粪便、呕吐物或可疑食物可检出相应的病原菌。

2. 急性细菌性痢疾 由志贺菌侵袭肠黏膜，引起肠黏膜炎症及溃疡，并排出炎性渗出物。临床表现以发热、腹痛、腹泻、里急后重、黏液脓血便为主要特征，有全身中毒症状。急性中毒性细菌性痢疾可出现高热，在儿童患者早期出现烦躁、谵妄、惊厥等，初期肠道症状不明显，成人患者主要表现为脓血便频繁、循环系统症状明显。从粪便或肛拭子等标本中检出志贺菌可确诊。

3. 大肠埃希菌性肠炎 分为：①产肠毒素性大肠埃希菌(ETEC)性肠炎，潜伏期 4~24 小时，有发热、恶心呕吐及腹部绞痛，黄水样便或清水样便，无脓血便，严重腹泻者亦可产生重度脱水，婴幼患儿常因此而危及生命；②肠致病性大肠埃希菌(EPEC)性肠炎，主要症状为腹泻，粪便为黄色或黄绿色蛋花样便，量较多，常有特殊腥臭味，重者也会有脱水及全身症状。两者粪便培养均可获得相应的大肠埃希菌。

4. 病毒性肠炎 常见病原体为人轮状病毒，侵犯各年龄组，多见于婴幼儿，好发于秋、冬季，可呈流行性，部分患者同时伴有上呼吸道感染症状及发热，中毒症状轻，常为自限性，粪便稀软或黄水样，临床表现与轻型霍乱相似。粪便培养霍乱弧菌阴性，轮状病毒检查阳性。其他如诺瓦克样因子、腺病毒、冠状病毒和星状病毒等也可引起腹泻。

【预后】

本病的预后与所感染霍乱弧菌的生物型、临床病情轻重、治疗是否及时和正确有关。此外，年老体弱、婴幼儿或有并发症者预后差。死亡原因主要是循环衰竭和急性肾衰竭。

【治疗】

治疗原则：严格隔离，及时补液，辅以抗菌和对症治疗。

(一) 严格隔离

患者应按甲类传染病进行严格隔离，及时上报疫情。确诊患者和疑似病例应分别隔离，患者排泄物应彻底消毒。患者症状消失后，隔天粪便培养一次，连续两次粪便培养阴性方可解除隔离。

(二) 补液疗法

补充液体和电解质是治疗霍乱的关键。补液疗法分为口服补液和静脉补液。现代医学倡导口服补液治疗霍乱：轻度脱水患者以口服补液为主，中、重型脱水患者或呕吐剧烈不能口服补液的患者进行静脉补液，待病情稳定、脱水程度减轻、呕吐停止后尽快开始口服补液。

1. 口服补液 霍乱肠毒素虽能抑制肠黏膜对 Na^+ 和 Cl^- 的吸收，但霍乱患者肠道对葡萄糖的吸收能力仍然完好，葡萄糖的吸收能带动 Na^+ 的配对吸收和 K^+、碳酸氢盐的吸收，而且葡萄糖还能增进水的吸收。WHO 推荐的口服补液盐(ORS)配方为葡萄糖 20g，氯化钠 3.5g，碳酸氢钠 2.5g，氯化钾 1.5g，溶于 1000ml 可饮用水内。配方中各电解质浓度均与患者排泄液的浓度相当。

口服补液不仅适用于轻、中度脱水患者，而且适用于重度脱水患者，因其能减少中度脱水患者的静脉补液量，从而减少静脉输液的不良反应及医源性电解质紊乱，这对年老体弱的患者、心

笔记

肺功能不良的患者以及需要及时补钾的患者尤为重要。ORS用量在最初6小时，成人每小时750ml，儿童(<20kg)每小时250ml，以后的用量约为腹泻量的1.5倍。呕吐不一定是口服补液的禁忌，只是速度要慢一些，特别是儿童病例。

2. 静脉补液　适合于重度脱水、不能口服的中度脱水及极少数轻度脱水的患者。补液原则是：早期、迅速、足量、先盐后糖、先快后慢、纠酸补钙，见尿补钾，对老人、婴幼儿及心肺功能不全的患者补液不可过快，边补边观察治疗反应。

药液种类的选择，应以维持人体正常电解质与酸碱平衡为目的。目前国内常选择与患者丧失电解质浓度相似的541溶液（每升含氯化钠5g、碳酸氢钠4g和氯化钾1g，另加50%葡萄糖20ml，以防低血糖），其配制可按以下比例组合：0.9%氯化钠550ml，1.4%碳酸氢钠300ml，10%氯化钾10ml，以及10%葡萄糖140ml。幼儿由于肾脏排钠功能较差，为避免高血钠，其比例调整为每升液体含氯化钠2.65g，碳酸氢钠3.75g，氯化钾1g，葡萄糖10g。

补液量宜根据失水程度决定。最初24小时，轻型脱水者3000~4000ml，儿童120~150ml/kg，含钠液量60~80ml/kg；中型脱水者4000~8000ml，儿童150~200ml/kg，含钠液量80~100ml/kg；重型脱水者8000~12 000ml，儿童200~250ml/kg，含钠液量100~120ml/kg。最初1~2小时宜快速滴入，中型者输液速度为每分钟5~10ml，重型者开始按每分钟40~80ml的速度快速输入，以后按每分钟20~30ml的速度滴入，为此需使用多条输液管和(或)加压输液装置，视脱水情况改善，逐步减慢输液速度。在脱水纠正且有排尿时，应注意补充氯化钾，剂量按0.1~0.3g/kg计算，浓度不超过0.3%。及时补充钾盐对儿童病例尤为重要，因其粪便含钾量高，腹泻时容易出现低钾血症。开始治疗24小时后的补液量和补液速度应根据病情再作调整，输液过快易致急性心功能衰竭。

（三）抗菌治疗

应用抗菌药物的目的是：缩短病程、减少腹泻次数和迅速从粪便中清除病原菌。但仅作为液体疗法的辅助治疗。目前常用药物：环丙沙星，成人每次250~500mg，每天2次口服；或诺氟沙星，成人每次200mg，每天3次；或多西环素，成人每次100mg，每天2次；或复方磺胺甲噁唑片，成人每次2片，每天2次。

（四）对症治疗

重症患者补足液体后，血压仍较低者，可加用肾上腺皮质激素及血管活性药物。出现急性肺水肿及心力衰竭时应暂停输液，给予镇静剂、利尿剂及强心剂。严重低钾血症者应静脉滴注氯化钾。对急性肾功能衰竭者应纠正酸中毒及电解质紊乱，如出现高血容量、高血钾、严重酸中毒，必要时可采用透析治疗。氯丙嗪和小檗碱（黄连素）有抗肠毒素作用，临床应用可减轻症状。

【预防】

（一）控制传染源

建立、健全腹泻病门诊，对腹泻患者进行登记和采便培养是发现霍乱患者的重要方法。对患者隔离治疗，并作好疫源检索，对接触者应严密检疫5天，留粪便培养并服药预防。

（二）切断传播途径

加强饮水消毒和食品管理，建立良好的卫生设施。对患者和带菌者的排泄物进行彻底消毒。此外，应消灭苍蝇等传播媒介。

（三）提高人群免疫力

国内、外学者对霍乱疫苗的研究工作已经开展100多年了。随着霍乱弧菌致病机制研究的深入以及对人群免疫反应的分析，认识到肠道黏膜免疫在霍乱免疫保护中起主要作用，霍乱疫苗的研制开始转向口服霍乱疫苗的发展方向。目前口服霍乱疫苗主要有两种：一种是由纯化的重组霍乱类毒素B亚单位和灭活O_1群霍乱全菌体组成的疫苗rBS/WC；另一种是利用基因工程技术使霍乱弧菌缺失主要毒力基因，保留有效抗原基因构建成高效的口服减毒活疫苗——

笔记

CVD103-HgR。目前，这些霍乱疫苗主要用于保护地方性流行区的高危人群。

（李兰娟）

参考文献

1. 中华人民共和国卫生行业标准——霍乱诊断标准 WS 289-2008. 北京：人民卫生出版社，2008.

2. Singhl AK.Differential roles of NHERF1，NHERF2 and PDZK1 in regulating CFTR-mediated intestinal anion secretion in mice.J Clin Invest，2009，119(3)：540-550.

3. 马亦林，李兰娟．传染病学．第5版．上海：上海科学技术出版社，2011.

第五节 细菌性痢疾

细菌性痢疾（bacillary dysentery）简称菌痢，是由志贺菌（也称痢疾杆菌）引起的肠道传染病。菌痢主要通过消化道传播，终年散发，夏、秋季可引起流行。其主要病理变化为直肠、乙状结肠的炎症与溃疡，主要表现为腹痛、腹泻、排黏液脓血便以及里急后重等，可伴有发热及全身毒血症状，严重者可出现感染性休克和（或）中毒性脑病。由于志贺菌各组及各血清型之间无交叉免疫，且病后免疫力差，故可反复感染。一般为急性，少数迁延成慢性。

【病原学】

志贺菌属于肠杆菌科志贺菌属（*Shigella*）。该菌为革兰阴性杆菌，有菌毛，无鞭毛、荚膜及芽胞，无动力，兼性厌氧，但最适宜于需氧生长。

（一）抗原结构

志贺菌血清型繁多，根据生化反应和O抗原的不同，将志贺菌属分为4个血清群（即痢疾志贺菌、福氏志贺菌、鲍氏志贺菌、宋内志贺菌，又依次称为A、B、C、D群），共47个血清型或亚型（其中A群15个、B群13个、C群18个、D群1个）。我国以福氏和宋内志贺菌占优势。福氏志贺菌感染易转为慢性；宋内志贺菌感染引起症状轻，多呈不典型发作；痢疾志贺菌的毒力最强，可引起严重症状。

（二）抵抗力

志贺菌存在于患者与带菌者的粪便中，抵抗力弱，加热60℃ 10分钟可被杀死，对酸和一般消毒剂敏感。在粪便中数小时内死亡，但在污染物品及瓜果、蔬菜上可存活10~20天。D群宋内志贺菌抵抗力最强，A群痢疾志贺菌抵抗力最弱。

（三）毒素

志贺菌侵入上皮细胞后，可在细胞内繁殖并播散到邻近细胞，由毒素作用引起细胞死亡。志贺菌所有菌株都能产生内毒素，内毒素是引起全身反应如发热、毒血症及休克的重要因素。外毒素又称为志贺毒素（Shiga toxin），有肠毒性、神经毒性和细胞毒性，分别导致相应的临床症状。

【流行病学】

（一）传染源

传染源包括急、慢性菌痢患者和带菌者。非典型患者、慢性菌痢患者及无症状带菌者由于症状不典型而容易误诊或漏诊，因此在流行病学中具有重要意义。

笔记

（二）传播途径

本病主要经粪-口途径传播。志贺菌随患者粪便排出后，通过手、苍蝇、食物和水，经口感染。另外，还可通过生活接触传播，即接触患者或带菌者的生活用具而感染。

（三）人群易感性

人群普遍易感。病后可获得一定的免疫力，但持续时间短，不同菌群及血清型间无交叉保护性免疫，易反复感染。

（四）流行特征

菌痢主要集中发生在发展中国家，尤其是医疗条件差且水源不安全的地区。全球每年志贺菌感染人次估计为1.63亿，其中发展中国家占99%。在志贺菌感染者中，约70%的患者和60%的死亡患者均为5岁以下儿童。

我国目前菌痢的发病率仍显著高于发达国家，但总体看发病率有逐年下降的趋势。各地菌痢发生率差异不大，终年散发，有明显的季节性。本病夏、秋季发病率高可能和降雨量多、苍蝇密度高以及进食生冷瓜果食品的机会多有关。

【发病机制与病理解剖】

（一）发病机制

志贺菌进入机体后是否发病，取决于三个要素：细菌数量、致病力和人体抵抗力。志贺菌进入消化道后，大部分被胃酸杀死，少数进入下消化道的细菌也可因正常菌群的拮抗作用、肠道分泌型IgA的阻断作用而不能致病。致病力强的志贺菌即使10~100个细菌进入人体也可引起发病。当人体抵抗力下降时，少量细菌也可致病。

志贺菌经口进入，穿过胃酸屏障后，侵袭和生长在结肠黏膜上皮细胞，经基底膜进入固有层，并在其中繁殖、释放毒素，引起炎症反应和小血管循环障碍，炎性介质的释放使志贺菌进一步侵入并加重炎症反应，导致肠黏膜炎症、坏死及溃疡。由黏液、细胞碎屑、中性粒细胞、渗出液和血液形成黏液脓血便。

志贺菌释放的内毒素入血后，可以引起发热和毒血症，并可通过释放各种血管活性物质，引起急性微循环衰竭，进而引起感染性休克、DIC及重要脏器功能衰竭，临床表现为中毒性菌痢。

外毒素是由志贺菌志贺毒素基因编码的蛋白，它能不可逆性地抑制蛋白质合成，从而导致上皮细胞损伤，可引起出血性结肠炎和溶血性尿毒综合征（hemolytic uremic syndrome，HUS）。

（二）病理解剖

菌痢的病理变化主要发生于大肠，以乙状结肠与直肠为主，严重者可以波及整个结肠及回肠末端。

急性菌痢的典型病变过程为初期急性卡他性炎，随后出现特征性假膜性炎和溃疡，最后愈合。肠黏膜的基本病理变化是弥漫性纤维蛋白渗出性炎症。早期可见点状出血，病变进一步发展，肠黏膜上皮形成浅表坏死，表面有大量的黏液脓性渗出物。渗出物中有大量纤维素，与坏死组织、炎症细胞、红细胞及细菌一起形成特征性的假膜。一周左右，假膜开始脱落，形成大小不等、形状不一的“地图状”溃疡。肠道严重感染可引起肠系膜淋巴结肿大，肝、肾等实质脏器损伤。中毒性菌痢肠道病变轻微，突出的病理改变为大脑及脑干水肿、神经细胞变性。部分病例肾上腺充血，肾上腺皮质萎缩。

慢性菌痢肠黏膜水肿和肠壁增厚，肠黏膜溃疡不断形成和修复，导致瘢痕和息肉形成，少数病例出现肠腔狭窄。

【临床表现】

潜伏期一般为1~4天，短者数小时，长者可达7天。

笔记

根据病程长短和病情轻重可以分为下列各型：

(一) 急性菌痢

根据毒血症及肠道症状轻重，可以分为4型：

1. 普通型(典型) 起病急，有畏寒、发热，体温可达39℃以上，伴头痛、乏力、食欲减退，并出现腹痛、腹泻，多先为稀水样便，1~2天后转为黏液脓血便，每天排便10余次至数十次，便量少，有时为脓血便，此时里急后重明显。常伴肠鸣音亢进，左下腹压痛。自然病程为1~2周，多数可自行恢复，少数转为慢性。

2. 轻型(非典型) 全身毒血症状轻微，可无发热或仅低热。表现为急性腹泻，每天排便10次以内，稀便有黏液但无脓血。有轻微腹痛及左下腹压痛，里急后重较轻或缺如。一周左右可自愈，少数转为慢性。

3. 重型 多见于老年、体弱、营养不良患者，急起发热，腹泻每天30次以上，为稀水脓血便，偶尔排出片状假膜，甚至大便失禁，腹痛、里急后重明显。后期可出现严重腹胀及中毒性肠麻痹，常伴呕吐，严重失水可引起外周循环衰竭。部分病例以中毒性休克为突出表现者，则体温不升，常有酸中毒和水、电解质平衡失调，少数患者可出现心、肾功能不全。

4. 中毒性菌痢 以2~7岁儿童为多见，成人偶有发生。起病急骤，突起畏寒、高热，病势凶险，全身中毒症状严重，可有嗜睡、昏迷及抽搐，迅速发生循环和呼吸衰竭。临床以严重毒血症状、休克和(或)中毒性脑病为主，而局部肠道症状很轻或缺如。开始时可无腹痛及腹泻症状，但发病24小时内可出现痢疾样粪便。按临床表现可分为以下三型：

(1) 休克型(周围循环衰竭型)：较为常见，以感染性休克为主要表现。表现为面色苍白、四肢厥冷、皮肤出现花斑、发绀、心率加快、脉细速甚至不能触及，血压逐渐下降甚至测不出，并可出现心、肾功能不全及意识障碍等症状。重型病例不易逆转，可致多脏器功能损伤与衰竭，危及生命。

(2) 脑型(呼吸衰竭型)：中枢神经系统症状为主要临床表现。由于脑血管痉挛，引起脑缺血、缺氧，导致脑水肿、颅内压增高甚至脑疝。患者可出现剧烈头痛、频繁呕吐、烦躁、惊厥、昏迷、瞳孔不等大、对光反射消失等，严重者可出现中枢性呼吸衰竭等临床表现。此型较为严重，病死率高。

(3) 混合型：此型兼有上两型的表现，病情最为凶险，病死率很高(90%以上)。该型实质上包括循环系统、呼吸系统及中枢神经系统等多脏器功能损害与衰竭。

(二) 慢性菌痢

菌痢反复发作或迁延不愈达2个月以上者，即为慢性菌痢。根据临床表现可以分为3型：

1. 慢性迁延型 急性菌痢发作后，迁延不愈，时轻时重。长期腹泻可导致营养不良、贫血、乏力等。

2. 急性发作型 有慢性菌痢史，间隔一段时间又出现急性菌痢的表现，但发热等全身毒血症状不明显。

3. 慢性隐匿型 有急性菌痢史，无明显临床症状，但粪便培养可检出志贺菌，结肠镜检可发现黏膜炎症或溃疡等病变。

【实验室检查】

(一) 一般检查

1. 血常规 急性菌痢白细胞总数可轻至中度增多，以中性粒细胞为主，可达$(10\sim20)\times10^9/L$。慢性患者可有贫血表现。

2. 粪便常规 粪便外观多为黏液脓血便，镜检可见白细胞(≥15个/高倍视野)、脓细胞和少数红细胞，如有巨噬细胞则有助于诊断。

(二) 病原学检查

1. 细菌培养 粪便培养出痢疾杆菌可以确诊。在抗菌药物使用前采集新鲜标本，取脓血部

笔记

分及时送检和早期多次送检均有助于提高细菌培养阳性率。

2. 特异性核酸检测　采用核酸杂交或聚合酶链反应(PCR)可直接检查粪便中的痢疾杆菌核酸，具有灵敏度高、特异性强、快速简便、对标本要求低等优点，但临床较少使用。

(三) 免疫学检查

采用免疫学方法检测抗原具有早期、快速的优点，对菌痢的早期诊断有一定帮助，但由于粪便中抗原成分复杂，易出现假阳性。

【并发症及后遗症】

并发症和后遗症都少见。并发症包括菌血症、溶血性尿毒症综合征、关节炎、赖特(Reiter)综合征等。后遗症主要是神经系统后遗症，可产生耳聋、失语及肢体瘫痪等症状。

【诊断】

通常根据流行病学史、症状体征及实验室检查进行综合诊断，确诊依赖于病原学的检查。菌痢多发于夏、秋季，有不洁饮食或与菌痢患者接触史。急性期临床表现为发热、腹痛、腹泻、里急后重及黏液脓血便，左下腹有明显压痛。慢性菌痢患者则有急性痢疾史，病程超过2个月而病情未愈。中毒性菌痢以儿童多见，有高热、惊厥、意识障碍及呼吸、循环衰竭，起病时胃肠道症状轻微，甚至无腹痛、腹泻，常需盐水灌肠或肛拭子行粪便检查方可诊断。粪便镜检有大量白细胞(≥15个/高倍视野)、脓细胞及红细胞即可诊断。确诊有赖于粪便培养出痢疾杆菌。

【鉴别诊断】

菌痢应与多种腹泻性疾病相鉴别，中毒性菌痢则应与夏、秋季急性中枢神经系统感染或其他病因所致的感染性休克相鉴别。

(一) 急性菌痢

急性菌痢与下列疾病相鉴别：

1. 急性阿米巴痢疾　鉴别要点参见表4-1。

表4-1　细菌性痢疾与急性阿米巴痢疾的鉴别

鉴别要点	细菌性痢疾	急性阿米巴痢疾
病原体	志贺菌	溶组织内阿米巴滋养体
流行病学	散发性，可流行	散发性
潜伏期	数小时至7天	数周至数月
临床表现	多有发热及毒血症状，腹痛重，有里急后重，腹泻每天10余次或数十次，多为左下腹压痛	多不发热，少有毒血症状，腹痛轻，无里急后重，腹泻每天数次，多为右下腹压痛
粪便检查	便量少，黏液脓血便，镜检有大量白细胞及红细胞，可见吞噬细胞。粪便培养有志贺菌生长	便量多，暗红色果酱样便，腥臭味浓，镜检白细胞少，红细胞多，有夏科-莱登晶体。可找到溶组织内阿米巴滋养体
血白细胞	总数及中性粒细胞明显增多	早期略增多
结肠镜检查	肠黏膜弥漫性充血、水肿及浅表溃疡，病变以直肠、乙状结肠为主	有散发溃疡，边缘深切，周围有红晕，溃疡间黏膜充血较轻，病变主要在盲肠、升结肠，其次为乙状结肠和直肠

2. 其他细菌性肠道感染　如肠侵袭性大肠埃希菌(*Entero-invasive Escherichia coli*)、空肠弯曲菌(*Campylobacter*)以及产气单胞菌(*Aeromonas*)等细菌引起的肠道感染也可出现痢疾样症状，

笔记

鉴别有赖于粪便培养检出不同的病原菌。

3. 细菌性胃肠型食物中毒　因进食被沙门菌、金黄色葡萄球菌、副溶血弧菌、大肠埃希菌等病原菌或它们产生的毒素污染的食物引起。有进食同一食物集体发病病史，粪便镜检通常白细胞不超过 5 个 / 高倍视野。确诊有赖于从可疑食物及患者呕吐物、粪便中检出同一细菌或毒素。

4. 其他　急性菌痢还需与急性肠套叠及急性出血坏死性小肠炎相鉴别。

（二）中毒性菌痢

1. 休克型　其他细菌亦可引起感染性休克，故需与本型鉴别。血及粪便培养检出不同致病菌有助于鉴别。

2. 脑型　流行性乙型脑炎（简称乙脑）也多发于夏、秋季，且有高热、惊厥、昏迷等症状。乙脑起病后进展相对较缓，循环衰竭少见，意识障碍及脑膜刺激征明显，脑脊液可有蛋白及白细胞增高，乙脑病毒特异性 IgM 阳性可资鉴别。

（三）慢性菌痢

慢性菌痢需与直肠癌、结肠癌、慢性血吸虫病及非特异性溃疡性结肠炎等疾病相鉴别，确诊依赖于特异性病原学检查、病理和结肠镜检。

【预后】

大部分急性菌痢患者于 1~2 周内痊愈，只有少数患者转为慢性或带菌者。中毒性菌痢预后差，病死率较高。

【治疗】

（一）急性菌痢

1. 一般治疗　消化道隔离至临床症状消失，粪便培养连续 2 次阴性。毒血症状重者必须卧床休息。饮食以流食为主，忌食生冷、油腻及刺激性食物。

2. 抗菌治疗　轻型菌痢患者可不用抗菌药物，严重病例则需应用抗生素。近年来志贺菌对抗生素的耐药性逐年增长，因此，应根据当地流行菌株药敏试验或粪便培养的结果进行选择。抗生素治疗的疗程一般为 3~5 天。

常用药物包括以下几种：

(1) 喹诺酮类药物：抗菌谱广，口服吸收好，不良反应小，耐药菌株相对较少，可作为首选药物。首选环丙沙星，其他喹诺酮类也可酌情选用。不能口服者也可静脉滴注。儿童、孕妇及哺乳期妇女如非必要不宜使用。

(2) 其他 WHO 推荐的二线用药：匹美西林（pivmecillinam）和头孢曲松（ceftriaxone）可应用于任何年龄组，同时对多重耐药菌株有效。阿奇霉素（azithromycin）也可用于成人治疗。二线用药，只有在志贺菌菌株对环丙沙星耐药时才考虑应用。

(3) 小檗碱（黄连素）：因其有减少肠道分泌的作用，故在使用抗生素时可同时使用，每次 0.1~0.3g，每天 3 次，7 天为一疗程。

3. 对症治疗　只要有水和电解质丢失，均应口服补液（ORS），只有对严重脱水者，才可考虑先静脉补液，然后尽快改为口服补液。高热可物理降温为主，必要时适当使用退热药；毒血症状严重者，可给予小剂量肾上腺皮质激素。腹痛剧烈者可用颠茄片或阿托品。

（二）中毒性菌痢

中毒性菌痢应采取综合急救措施，力争早期治疗。

1. 对症治疗

(1) 降温止惊：高热应给予物理降温，必要时给予退热药；高热伴烦躁、惊厥者，可采用亚冬

笔记

眠疗法。

(2) 休克型

1) 迅速扩充血容量纠正酸中毒：快速给予葡萄糖盐水、5% 碳酸氢钠及低分子右旋糖酐等液体，补液量及成分视脱水情况而定，休克好转后则继续静脉输液维持。

2) 改善微循环障碍：可给予山莨菪碱(654-2)、酚妥拉明、多巴胺等药物，以改善重要脏器血流灌注。

3) 保护重要脏器功能：主要是心、脑、肾等重要脏器的功能。

4) 其他：可使用肾上腺皮质激素，有早期 DIC 表现者可给予肝素抗凝等治疗。

(3) 脑型：可给予 20% 甘露醇每次 1~2g/kg 快速静脉滴注，每 4~6 小时注射一次，以减轻脑水肿。应用血管活性药物以改善脑部微循环，同时给予肾上腺皮质激素有助于改善病情。防治呼吸衰竭需保持呼吸道通畅、吸氧，如出现呼吸衰竭可使用洛贝林等药物，必要时可应用呼吸机。

2. 抗菌治疗　药物选择基本与急性菌痢相同，但应先采用静脉给药，可采用环丙沙星、左旋氧氟沙星等喹诺酮类或三代头孢菌素类抗生素。病情好转后改为口服，剂量和疗程同急性菌痢。

(三) 慢性菌痢

由于慢性菌痢病因复杂，可采用全身与局部治疗相结合的原则。

1. 一般治疗　注意生活规律，进食易消化、吸收的食物，忌食生冷、油腻及刺激性食物，积极治疗可能并存的慢性消化道疾病或肠道寄生虫病。

2. 病原治疗　根据病原菌药敏结果选用有效抗菌药物，通常联用 2 种不同类型药物，疗程需适当延长，必要时可给予多个疗程治疗。也可药物保留灌肠，选用 0.3% 小檗碱液、5% 大蒜素液或 2% 磺胺嘧啶银悬液等灌肠液 1 种，每次 100~200ml，每晚 1 次，10~14 天为一疗程，灌肠液中添加小剂量肾上腺皮质激素可提高疗效。抗菌药物使用后，菌群失调引起的慢性腹泻可给予微生态制剂，包括益生菌和益生元。

3. 对症治疗　有肠道功能紊乱者可采用镇静或解痉药物。

【预防】

采用以切断传播途径为主的综合预防措施，同时做好传染源的管理。

(一) 管理传染源

急、慢性患者和带菌者应隔离或定期进行访视管理，并给予彻底治疗，直至粪便培养阴性。

(二) 切断传播途径

养成良好的卫生习惯，特别注意饮食和饮水卫生。

(三) 保护易感人群

世界卫生组织报告，目前尚无获准生产的可有效预防志贺菌感染的疫苗。我国主要采用口服活菌苗，如 F2a 型“依链”株。活菌苗对同型志贺菌保护率约为 80%，而对其他型别菌痢的流行可能无保护作用。

（李用国）

参考文献

1. 马亦林，李兰娟. 传染病学. 第5版. 上海：上海科学技术出版社,2011.

2. 杨绍基，任红. 传染病学. 第7版. 北京：人民卫生出版社,2008.

3. WHO. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to shigella dysenteriae type 1. 2005

第六节 布鲁菌病

布鲁菌病（Brucellosis）又称波状热，是布鲁菌（*Brucella*）所引起的动物源性传染病，临床上以长期发热、多汗、乏力、关节疼痛、肝脾及淋巴结肿大为特点。

【病原学】

布鲁菌是一组球杆状的革兰阴性菌，没有鞭毛，不形成芽胞或荚膜。根据储存宿主、生化、代谢和免疫学的差异分类，布鲁菌属分为6个种19个生物型，牛种（流产布鲁菌，*B.abortus*）、猪种（*B.suis*）、羊种（马尔他布鲁菌，*B.melitensis*）、犬种（*B.canis*）、绵羊附睾种（*B.ovis*）及沙林鼠种（*B.neotomae*），其中前四种对人类致病，其致病力有所差异。

布鲁菌含20余种蛋白抗原和脂多糖，其中脂多糖在致病中起重要作用。该菌对常用的物理消毒方法和化学消毒剂敏感，但在自然环境中生存力较强，在乳及乳制品、皮毛中能长时间存活。在病畜的分泌物、排泄物及死畜的脏器中能生存4个月左右，加热60℃或日光下暴晒10~20分钟可杀死此菌。

【流行病学】

该病为全球性疾病，来自100多个国家每年上报WHO的布鲁菌病超过50万例。我国于20世纪60年代到70年代曾进行大规模的动物布鲁菌感染防治，使发病率显著降低，年发病为6000人次左右。但近年来有增高趋势，主要流行于西北、东北、青藏高原及内蒙古等牧区。我国主要以牛种菌和羊种菌为主要的病原体。

（一）传染源

目前已知有60多种家畜、家禽，野生动物是布鲁菌的宿主。与人类有关的传染源主要是羊、牛及猪，其次是犬、鹿、马、骆驼等。染菌动物首先在同种动物间传播，造成带菌或发病，随后波及人类。

（二）传播途径

1. 经皮肤及黏膜接触传染 直接接触病畜或其排泄物、阴道分泌物、娩出物；在饲养、挤奶、剪毛、屠宰以及加工皮、毛、肉等过程中没有注意防护，可经受损的皮肤或眼结膜感染；也可间接接触病畜污染的环境及物品而感染。

2. 经消化道传染 食用含菌的乳类、水和食物而受染。

3. 经呼吸道传染 病菌污染环境后形成气溶胶，可发生呼吸道感染。

4. 其他 如苍蝇携带，蜱叮咬也可传播本病。

（三）人群易感性

人群普遍易感，病后可获较强免疫力。因不同种布鲁菌之间存在交叉免疫，因此再次感染者很少。疫区居民可因隐性感染而获免疫。

【发病机制】

本病的发病机制较为复杂，细菌、毒素以及变态反应均不同程度地参与疾病的发生和发展过程。

病菌自皮肤或黏膜侵入人体，随淋巴液到达淋巴结，细菌在胞内生长繁殖，形成局部原发病灶。细菌在吞噬细胞内大量繁殖导致吞噬细胞破裂，随之大量细菌进入淋巴液和血液循环形成菌血症。在血液里细菌又被血流中的单核细胞吞噬，并随血流带至全身，在肝、脾、淋巴结、骨髓等处的单核-吞噬细胞系统内繁殖，形成多发性病灶。在机体各因素的作用下，病原菌释放出内

毒素及菌体其他成分，可造成临床上的菌血症、毒血症和败血症。内毒素在病理损伤、临床症状方面起着重要作用。机体免疫功能正常，通过细胞免疫及体液免疫清除病菌而获痊愈。如果免疫功能不健全，或感染的菌量大、毒力强，则部分细菌被吞噬细胞吞噬带入各组织器官形成新感染灶，感染灶的细菌生长繁殖再次入血，导致疾病复发，如此反复成为慢性感染。此外，变态反应可引起病理损伤。

【病理改变】

本病的病理变化极为广泛，几乎所有器官组织均可被侵犯，其中以单核 - 吞噬细胞系统最为常见。在急性期常有弥漫性细胞增生，慢性期则可出现由上皮细胞、巨噬细胞、浆细胞及淋巴细胞组成的肉芽肿。其他如心血管系统、运动系统、生殖系统、神经系统等均常有轻重不等的病变。

【临床表现】

潜伏期一般 1~3 周，平均 2 周，也可长至数月甚至 1 年以上。临床上可分为亚临床感染、急性感染、亚急性感染、慢性感染、局限性感染和复发。急性感染，指患病 3 个月以内；亚急性感染，3 个月到 1 年；慢性感染，1 年以上。

（一）亚临床感染

亚临床感染常发生于高危人群，血清学检测 30% 以上有高水平的抗布鲁菌抗体，不能追溯明确的临床感染史。

（二）急性和亚急性感染

病多缓起，主要症状为发热、多汗、乏力、关节痛、睾丸肿痛等。发热多为不规则热，5%~20% 出现典型的波浪形，其特点为：发热 2~3 周后，间歇数天至 2 周，发热再起，反复多次，故又曾称本病为波状热。多汗亦为本病突出的症状之一，常于夜间或凌晨热退时大汗淋漓。关节痛常较剧烈，呈游走性，主要累及大关节。睾丸肿痛最具特征性，占男性患者的 20%~40%，由睾丸炎及附睾炎所致，多为单侧。肝、脾、淋巴结肿大常见。其他尚可有头痛、神经痛、皮疹等。

（三）慢性感染

慢性感染可由急性期发展而来，也可无急性期病史而直接表现为慢性。本期表现更是多种多样，基本上可分两类：一类是全身性非特异性症状，类似神经官能症和慢性疲劳综合征；另一类是器质性损害，其中以骨骼 - 肌肉系统最为常见，如大关节损害、肌腱挛缩等，神经系统病变也较常见，如周围神经炎、脑膜炎等。泌尿生殖系统病变也可见到，如睾丸炎、附睾炎、卵巢炎等。

（四）局灶性感染

布鲁菌病可以局限在几乎所有的器官，最常局限在骨、关节、中枢神经系统，表现为相应临床症状和体征。

（五）复发

经抗菌治疗后约 10% 的患者出现复发。复发往往发生在初次治疗结束后 3~6 个月。复发往往与细菌的耐药性、细菌在细胞内的定位以及不规范治疗有关。

【实验室检查】

（一）外周血象

白细胞计数正常或偏低。淋巴细胞相对或绝对增加，可出现少数异型淋巴细胞。血沉在急性期加快，慢性期则正常或偏高，持续增速提示有活动性。

（二）病原学检查

取血液、骨髓、组织、脑脊液等做细菌培养，急性期培养阳性率高。

笔记

(三) 免疫学检查

1. 平板凝集试验 虎红平板(RBPT)或平板凝集试验(PAT)结果为阳性,用于初筛。

2. 试管凝集试验(SAT) 滴度为1∶100 ++ 及以上或病程一年以上滴度1∶50 ++ 及以上;或半年内有布鲁菌疫苗接种史,滴度达1∶100 ++ 及以上者。

3. 补体结合试验(CFT) 滴度1∶10 ++ 及以上。

4. 布鲁菌病抗 - 人免疫球蛋白试验(Coomb) 滴度1∶400 ++ 及以上

(四) 特殊检查

并发骨关节损害者可行X线检查。有心脏损害可做心电图。有肝损伤做肝功能检查。对于肿大的淋巴结必要时可做淋巴结活检。有脑膜或脑实质病变者可做脑脊液及脑电图检查。

【并发症和后遗症】

(一) 血液系统

可见贫血,白细胞和血小板减少。血小板减少性紫癜的发生率为1%~4%。

(二) 眼睛

可见葡萄膜炎、视神经炎、视神经乳头水肿及角膜损害,多见于慢性布鲁菌病。

(三) 神经系统

发生率为3%~5%。可见脑膜炎、脑膜脑炎、脊髓炎、多发性神经根神经病(polyradiculoneuropathy)等。脑膜炎时脑脊液的变化类似结核性脑膜炎:脑脊液中淋巴细胞增多,蛋白质增多,葡萄糖轻度减少。细菌培养及抗体检测均可出现阳性。

(四) 心血管系统

主要为心内膜炎。病死率较高。此外,偶可见心肌炎、心包炎、主动脉炎等。

(五) 其他

妊娠妇女罹患布鲁菌病如不进行抗菌治疗,流产、早产、死产均可发生。此外,肝脓肿、脾脓肿、肺炎、肾小球肾炎、胸膜炎等均有人报道。胸腔积液的改变类似结核性胸膜炎。

【诊断】

急性、亚急性感染通过流行病学接触史、临床表现和实验室检查作出诊断:①流行病学接触史:有传染源密切接触史或疫区生活接触史;②具有该病临床症状和体征并排除其他疑似疾病;③实验室检查:病原分离、试管凝集试验等检查阳性。凡具备①、②项和第③项中的任何一项检查阳性即可确诊为布鲁菌病。慢性感染者和局灶性感染者诊断有时相当困难,获得细菌培养结果最为可靠。

【鉴别诊断】

本病急性和亚急性感染应与长期发热性疾病进行鉴别,特别是同时有多汗、关节疼痛、肝脾肿大者,如伤寒、结核、类风湿关节炎、淋巴瘤、胶原病等。慢性感染则需与慢性骨关节病、神经官能症、慢性疲劳综合征等进行鉴别。

【预后】

本病一般预后良好,经规范治疗大部分是可治愈的。在死亡病例中,主要的致死原因是心内膜炎、严重的神经系统并发症等。少数病例可遗留骨和关节的器质性损害,使肢体活动受限。有的病例出现中枢神经系统后遗症。因诊治不及时、不彻底所导致的慢性病例,其治疗较为复杂,部分患者治疗效果较差。

笔记

【治疗】

（一）急性和亚急性感染

1. 对症治疗和一般治疗　注意休息、在补充营养的基础上，给予对症治疗。

2. 病原治疗　应选择能进入细胞内的抗菌药物，且应采用联合治疗。

（1）成人及8岁以上儿童：WHO首选多西环素（又称强力霉素）（每次100mg，每天2次，口服，6周）联合利福平（每次600~900mg，每天1次，口服，6周）或多西环素（每次100mg，每天2次，口服，6周）联合链霉素（每次1000mg，每天1次，肌内注射，2~3周）。如果不能使用上述药物或效果不佳，可采用多西环素联合复方磺胺甲噁唑或利福平联合氟喹诺酮类药物。

（2）8岁以下儿童：可采用利福平联合复方磺胺甲噁唑治疗，也可采用利福平联合氨基糖苷类药物治疗。

（3）孕妇：可采用利福平联合复方磺胺甲噁唑治疗。如果在妊娠12周内发生布鲁菌病，可选用三代头孢菌素类药物联合复方磺胺甲噁唑治疗，可减少妊娠中断的发生；药物治疗对孕妇存有潜在的危险，应权衡利弊使用。

（4）并发症：合并中枢神经系统疾病，必须采用易于渗透血脑屏障的药物，同时疗程应适当延长，应用多西环素、链霉素联合利福平或复方磺胺甲噁唑共6~8周；合并心内膜炎，也可采用上述治疗方案，但常需同时采取瓣膜置换术，疗程也应适当延长；合并睾丸炎，除采用多西环素联合利福平外，可短期加用小剂量糖皮质激素；合并脊柱炎，应采用多西环素联合利福平，可延长疗程至8周或以上，必要时外科手术治疗。

（二）慢性感染

治疗较为复杂，包括病原治疗、脱敏治疗及对症治疗。

1. 病原治疗　与急性和亚急性感染者治疗相同，必要时需要重复治疗几个疗程。

2. 脱敏治疗　采用少量多次注射布鲁菌抗原避免引起剧烈的组织损伤，又起到一定的脱敏作用。

3. 对症治疗　根据患者的具体情况采取相应的治疗方法。

【预防】

对疫区的传染源进行检疫、治疗或捕杀病畜，加强畜产品的消毒和卫生监督，做好高危职业人群的劳动防护和菌苗接种。对流行区家畜普遍进行菌苗接种可防止本病流行。必要时可用药物预防。

（李用国）

参考文献

1. 马亦林，李兰娟. 传染病学. 第5版. 上海：上海科学技术出版社，2011.
2. 杨绍基，任红. 传染病学. 第7版. 北京：人民卫生出版社，2008.
3. WHO. Brucellosis in humans and animals. 2006.
4. Salata RA. In: Goldman's cecil medicine. 24th ed. United States of America: Elsevier Saunders, 2011
5. 中华人民共和国卫生部. 布鲁氏菌病诊疗指南（试行）. 2012.

第七节　鼠　　疫

鼠疫(plague)是鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*)引起的烈性传染病，主要流行于鼠类、旱獭及其他啮齿动物，属于自然疫源性疾病。临床主要表现为高热、淋巴结肿痛、出血倾向、肺部特殊炎症等。人间主要通过带菌的鼠蚤为媒介，经人的皮肤传入引起腺鼠疫；经呼吸道传入发生肺鼠疫，均可发展为败血症。传染性强，病死率高，属国际检疫传染病和我国法定的甲类传染病。我国有12种类型鼠疫自然疫源地，分布于19个省区，近十年人间鼠疫病例数逐年增多，以腺鼠疫为主，需引起高度重视。

【病原学】

鼠疫耶尔森菌亦称鼠疫杆菌，属肠杆菌科，耶尔森菌属，革兰染色阴性。外观为两端钝圆，两极浓染的椭圆形小杆菌(图4-1)。长为1~1.5μm，宽为0.5~0.7μm，有荚膜，无鞭毛、无芽胞。在普通培养基上生长，培养的适宜温度为28~30℃，pH为6.9~7.2。

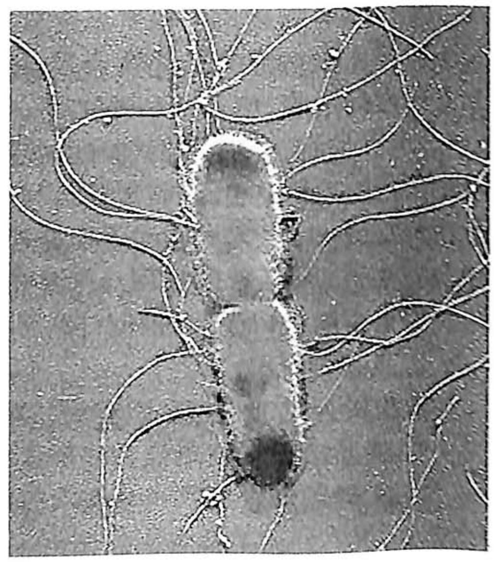


图4-1　鼠疫杆菌

细菌的抗原成分：①荚膜FI(fraction I)抗原，分为两种，一种是多糖蛋白质(F-I)，另一种为蛋白质(F-IB)。抗原性较强，特异性较高，有白细胞吞噬作用，可通过凝集试验、补体结合试验或间接血凝试验检测。②毒力V/W抗原，为菌体表面抗原，V抗原可使机体产生保护性抗体，W抗原为脂蛋白，不能使机体产生有保护力的抗体。V/W抗原结合物有促使产生荚膜，抑制吞噬作用，与细菌的侵袭力相关。

鼠疫杆菌产生两种毒素，一种为鼠毒素或外毒素(毒性蛋白质)，对小鼠和大鼠有很强毒性。另一种为内毒素(脂多糖)，能引起发热、DIC、组织器官内溶血、中毒休克、局部及全身施瓦茨曼(Shwartzman)反应。较其他革兰阴性菌内毒素毒性强。

本菌对外界抵抗力较弱，对光、热、干燥及一般消毒剂均敏感。日光直射4~5小时即死，加热55℃ 15分钟或100℃ 1分钟、5%苯酚、5%甲酚皂，0.1升汞、5%~10%氯胺均可将病菌杀死。但在潮湿、低温与有机物内存活时间则较久，在痰和脓液中可存活10~20天，在蚤粪中可存活1个月，在尸体中可存活数周至数月。

【流行病学】

(一)传染源

鼠疫为典型的自然疫源性疾病，自然感染鼠疫的动物都可作为鼠疫的传染源，主要是鼠类和其他啮齿动物。黄鼠属和旱獭属为主要储存宿主。褐家鼠、黄胸鼠是次要储存宿主，但却是人间鼠疫的主要传染源。其他如猫、羊、兔、骆驼、狼、狐等也可能成为传染源。

各型患者均为传染源，以肺型鼠疫最为重要。败血症型鼠疫早期的血液有传染性。腺鼠疫仅在脓肿破溃后或被蚤叮咬时才起传染源作用。

(二)传播途径

1. 动物和人间鼠疫的传播　主要以鼠蚤为媒介，构成"啮齿动物—鼠蚤—人"的传播方式。鼠蚤叮咬是主要传播途径。

笔记

2. 经皮肤传播　少数可因直接接触患者的痰液、脓液或病兽的皮、血、肉经破损皮肤或黏膜受染。

3. 呼吸道飞沫传播　肺鼠疫患者痰中的鼠疫耶尔森菌可借飞沫构成人—人之间的传播，造成人间的大流行。

（三）人群易感性

人群对鼠疫普遍易感，无性别年龄差别，存在一定数量的隐性感染。病后可获持久免疫力。预防接种可获一定免疫力，可降低易感性。

（四）流行特征

1. 流行情况　人间鼠疫耶尔森菌感染以非洲、亚洲、美洲发病最多。亚洲主要在越南、尼泊尔、缅甸、印度、俄罗斯和蒙古有流行或病例发生。我国近年有19个省区发生鼠疫疫情，发病最多的是滇西黄胸鼠疫源地和青藏高原喜马拉雅旱獭疫源地。

2. 流行性　本病多由疫区通过交通工具向外传播，形成外源性鼠疫，引起流行。

3. 人间鼠疫与鼠间鼠疫的关系　人间鼠疫流行，均发生于动物间鼠疫之后。人间鼠疫多由野鼠传至家鼠，由家鼠传染于人引起。

4. 季节性　与鼠类活动和鼠蚤繁殖情况有关。人间鼠疫多在6~9月。肺鼠疫多在10月以后流行。

5. 隐性感染　职业感染性差异与接触传染源的机会和频次有关。

【发病机制与病理解剖】

鼠疫耶尔森菌经皮肤侵入后，首先在局部被中性粒细胞和单核巨噬细胞吞噬，迅速经由淋巴管至局部淋巴结繁殖，引起原发性淋巴结炎（腺鼠疫）。鼠疫耶尔森菌的组织破坏性和抗吞噬作用使其易进入血液循环，形成败血症。鼠疫耶尔森菌可经血液循环进入肺组织，引起"继发性肺鼠疫"。由呼吸道排出的鼠疫耶尔森菌通过飞沫传入他人体内，则引起"原发性肺鼠疫"。不同于大多数细菌，鼠疫杆菌通过一系列逃避天然免疫系统成分的作用而致感染。逃逸过程与其pCD1质粒编码的Ⅲ型分泌系统T3SS和分泌的6种毒力蛋白Yops（YopE、YopJ、YopH、YopO、YopT、YopM）密切相关。这6种毒力蛋白分别从破坏细胞骨架、诱导细胞凋亡、抑制细胞因子分泌、抵抗细胞吞噬及破坏肌动蛋白微丝等多方面干扰宿主细胞的正常免疫功能，实现逃逸体内免疫反应而导致持续感染。

鼠疫的基本病理改变为淋巴管、血管内皮细胞损害和急性出血坏死性炎症。腺鼠疫为淋巴结的出血性炎症和凝固性坏死。肺鼠疫肺部病变以充血、水肿、出血为主。发生鼠疫败血症时，全身各组织、脏器均可有充血、水肿、出血及坏死改变，多浆膜腔发生血性渗出物。

【临床表现】

潜伏期：腺鼠疫2~5天。原发性肺鼠疫数小时至3天。曾经接受预防接种者，可长达9~12天。

临床上有腺型、肺型、败血型及轻型等。鼠疫的主要表现为发病急剧，寒战、高热、体温骤升至39~41℃，呈稽留热。剧烈头痛，有时出现中枢性呕吐、呼吸急促，心动过速，血压下降。重症患者早期即可出现血压下降、意识不清、谵妄等。

（一）腺鼠疫

腺鼠疫最为常见，除具有鼠疫的全身表现以外，受侵部位所属淋巴结肿大为其主要特点。好发部位依次为腹股沟淋巴结、腋下、颈部及颌下淋巴结，多为单侧（图4-2）。淋巴结肿大出现于发热的同时，表现为迅速的弥漫性肿胀，典型的表现为淋巴结明显触痛而坚硬，与皮下组织粘连，失去移动性，周围组织显著水肿，可有充血和出血。由于疼痛剧烈，患者常呈被动体位。

笔记

（二）肺鼠疫

根据传播途径不同，肺鼠疫可分为原发性和继发性两种类型。原发性肺鼠疫起病急骤，寒战高热，在起病24~36小时内可发生剧烈胸痛、咳嗽、咳大量粉红色或鲜红色泡沫血痰；呼吸急促并呼吸困难；肺部仅可闻及少量散在湿啰音或轻微的胸膜摩擦音，较少的肺部体征与严重的全身症状常不相称。X线胸片检查呈支气管肺炎改变。



图 4-2 腹股沟淋巴结肿大

继发性肺鼠疫是在腺鼠疫或败血症型鼠疫症状基础上，病情突然加剧，出现原发性肺鼠疫呼吸系统表现。

（三）败血症型鼠疫

败血症型鼠疫亦称暴发型鼠疫。为最凶险的一型，病死率极高。亦可分为原发性和继发性两种类型。继发性者病初有肺鼠疫、腺鼠疫或其他类型的相应表现而病情进一步加重。主要表现为寒战、高热或体温不升、神志不清，谵妄或昏迷，进而发生感染性休克。病情进展异常迅猛，常于1~3天死亡。因皮肤广泛出血、瘀斑、发绀、坏死，故死后尸体呈紫黑色，俗称“黑死病”。原发败血症型鼠疫少见。

（四）轻型鼠疫

轻型鼠疫又称小鼠疫，发热轻，局部淋巴结肿大，轻度压痛，偶见化脓。血培养可阳性。多见于流行初、末期或预防接种者。

（五）其他类型鼠疫

其他类型鼠疫如皮肤鼠疫、肠鼠疫、眼鼠疫、脑膜炎型鼠疫、扁桃体鼠疫等，均少见。

【实验室检查】

（一）常规检查

1. 血常规 外周血白细胞总数大多升高，常达$(20\sim30)\times10^9/L$以上。初为淋巴细胞增高，以后中性粒细胞显著增高，红细胞、血红蛋白与血小板减少。

2. 尿常规 有蛋白尿及血尿。尿沉渣中可见红细胞、白细胞和细胞管型。

3. 粪常规 粪便潜血可阳性。

4. 凝血功能 肺鼠疫和败血症型鼠疫患者在短期即可出现弥散性血管内凝血，表现为纤维蛋白原浓度减少（小于200mg/dl），凝血酶原时间和部分凝血激酶时间明显延长，D-二聚体和纤维蛋白原降解产物明显增加。

5. 脑脊液 脑膜炎型病例可表现为压力升高，外观混浊，白细胞常大于$4000/mm^3$，以中性粒细胞为主，蛋白明显增加，葡萄糖和氯化物明显下降，脑脊液鲎（Limalus）试验阳性。

（二）细菌学检查

1. 涂片检查 用血、尿、粪及脑脊液作涂片或印片，革兰染色，可找到G^-两端浓染的短杆菌。阳性率约为50%~80%。

2. 细菌培养 动物的脾、肝等脏器或患者的淋巴结穿刺液、脓、痰、血、脑脊液等，接种于普通琼脂或肉汤培养基可分离出鼠疫耶尔森菌。

（三）血清学检查

1. 间接血凝法（IHA） 用F1抗原检测患者或动物血清中F1抗体。F1抗体持续1~4年，常用于流行病学调查及回顾性诊断。

2. 酶联免疫吸附试验（ELISA） 较IHA更为敏感。适合大规模流行病学调查。

笔记

3. 荧光抗体法(FA)　用荧光标记的特异性抗血清检测可疑标本,可快速准确诊断。特异性、灵敏性较高。

(四) 分子生物学检测

分子生物学检测主要有DNA探针和聚合酶链反应(PCR),检测鼠疫特异性基因,近来应用较多。环介导等温扩增技术(LAMP)作为一种新型基因检测方法,具有快速、敏感、特异的优点,为鼠疫耶尔森菌的检测提供了新的发展方向。

【诊断】

对10天内到过鼠疫流行区、有与可疑鼠疫动物或患者接触史。起病急骤,病情迅速恶化的高热患者,且具有下列临床表现之一者,应作出鼠疫的疑似诊断。

1. 起病急剧,高热,白细胞剧增,在未用抗菌药物或仅用青霉素族抗菌药物情况下,病情迅速恶化,在48小时内进入休克或更严重的状态。
2. 急性淋巴结炎,淋巴结肿胀,剧烈疼痛并出现强迫体位。
3. 出现重度毒血症、休克综合征而无明显淋巴结肿胀。
4. 咳嗽、胸痛、呼吸急促,咳痰带血或咯血。
5. 重症结膜炎伴有严重上下眼睑水肿。
6. 剧烈头痛、昏睡、颈部强直、谵语妄动、脑压高、脑脊液浑浊。
7. 未接种过鼠疫菌苗,FI抗体效价在1∶20以上者。

本病应先作出疑似诊断,以便早期治疗,提高治愈率。对疑似诊断病例在获得明确病原学诊断依据前或该区域有人间鼠疫流行,亦可对继发病例作出疑似鼠疫的诊断。

【鉴别诊断】

(一) 腺鼠疫

1. 急性淋巴结炎　常继发于其他感染病灶,受累区域的淋巴结肿大、压痛,常有淋巴管炎,全身症状较轻。

2. 丝虫病淋巴结肿大　本病急性期,淋巴结炎与淋巴管炎常同时发生,数天后可自行消退,全身症状轻微,夜间血液涂片检查可找到微丝蚴。

(二) 肺鼠疫

1. 大叶性肺炎　临床特点为咳铁锈色痰;肺部可有肺实变体征,痰液培养可获相应病原体诊断。

2. 炭疽　发病后多出现低热、疲劳和心前区压迫等,持续2~3天后突然加重。而肺鼠疫病例临床表现重,进展快。

(三) 败血症型鼠疫

应及时检测疾病的病原或抗体,并根据流行病学、症状体征与其他原因所致败血症、钩端螺旋体病、流行性出血热、流行性脑脊髓膜炎等相鉴别。

【预后】

以往的病死率极高,近年来,由于抗生素的及时应用,病死率降至10%左右。

【治疗】

凡确诊或疑似鼠疫患者,均应迅速组织严密的隔离,就地治疗,不宜转送。

(一) 一般治疗及护理

1. 严格的隔离消毒患者　病区内必须做到无鼠无蚤。入院时对患者做好卫生处理(更衣、

笔记

灭蚤及消毒)。病区、室内定期进行消毒,患者排泄物和分泌物应用含氯石灰或甲酚皂液彻底消毒。

2. 饮食与补液 急性期应卧床休息,给予患者流质饮食,或葡萄糖和生理盐水静脉滴注,维持水、电解质平衡。

(二)病原治疗

治疗原则是早期、联合、足量、应用敏感的抗菌药物。

1. 腺鼠疫 链霉素成人首次1g,以后0.5g~0.75g,q4h或q6h肌注(2~4g/d)。治疗过程中可根据体温下降至37.5℃以下,全身症状和局部症状好转逐渐减量。患者体温恢复正常,全身症状和局部症状消失,按常规用量继续用药3~5天。疗程一般为10~20天,链霉素使用总量一般不超过60g。腺体局部按外科常规进行对症治疗。

2. 肺鼠疫和败血症型鼠疫 链霉素成人首次2g,以后1g,q4h或q6h肌注(4~6g/d)。全身症状和呼吸道症状显著好转后逐渐减量。疗程一般为10~20天,链霉素使用总量一般不超过90g。儿童参考剂量为30mg/(kg·d),q12h。

3. 皮肤鼠疫 按一般外科疗法处置皮肤溃疡,必要时局部滴注链霉素或敷磺胺软膏。

4. 有脑膜炎症状的患者 在特效治疗的同时,辅以氯霉素治疗,成人50mg/(kg·d),儿童(>1岁)50mg/(kg·d),q6h,静脉滴注,疗程10天,注意氯霉素的骨髓毒性等不良反应。

亦可选用氨基糖苷类、氟喹诺酮类、第三代头孢菌素及四环素等。

(三)对症治疗

高热者给予冰敷、酒精擦浴等物理降温措施。发热>38.5℃,或全身酸痛明显者,可使用解热镇痛药。儿童禁用水杨酸类解热镇痛药。烦躁不安或疼痛者用镇静止痛剂。注意保护重要脏器功能,有心衰或休克者,及时强心和抗休克治疗。有DIC者在给予血小板、新鲜冰冻血浆和纤维蛋白原等进行替代治疗的同时给予肝素抗凝治疗。中毒症状严重者可适当使用肾上腺皮质激素。

【预防】

(一)管理传染源

应灭鼠、灭蚤,监控鼠间鼠疫。加强疫情报告。严格隔离患者,患者和疑似患者应分别隔离。腺鼠疫隔离至淋巴结肿大完全消散后再观察7天。肺鼠疫隔离至痰培养6次阴性。接触者医学观察9天,曾接受预防接种者应检疫12天。患者的分泌物与排泄物应彻底消毒或焚烧。死于鼠疫者的尸体应用尸袋严密包扎后焚化。

(二)切断传播途径

加强国际检疫与交通检疫,对来自疫区的车、船、飞机进行严格检疫并灭鼠、灭蚤。对可疑旅客应隔离检疫。

(三)保护易感者

1. 加强个人防护 参与治疗或进入疫区的医护人员必须穿防护服和高筒靴,戴面罩、厚口罩、防护眼镜、橡皮手套等。

2. 预防性服药 药物可选用四环素、多西环素、磺胺、环丙沙星等。必要时可肌内注射链霉素进行预防性治疗,疗程均为7天。

3. 预防接种 主要对象是疫区及其周围的人群,参加防疫工作人员及进入疫区的医务工作者。非流行区人员应在鼠疫菌苗接种10天后方可进入疫区。

(赵英仁)

笔记

参考文献

1. 杨绍基. 传染病学. 北京:人民卫生出版社,2005.
2. 鼠疫诊疗方案. 中国疾病预防控制中心.2011.
3. 魏东. 鼠疫耶尔森氏菌环介导等温扩增检测方法的建立. 中国卫生检验杂志,2012,22:2074-2077.

第八节　炭　疽

炭疽(anthrax)是由炭疽杆菌引起的动物源性传染病,属于自然疫源性疾病。主要发生于草食动物,特别是牛、马和羊。人主要通过接触病畜及其产品或食用病畜的肉类而被感染。临床上主要为皮肤炭疽,表现为局部皮肤坏死及特异性黑痂。其次为肺炭疽和肠炭疽,进而可继发炭疽杆菌败血症和炭疽脑膜炎。

【病原学】

炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)是革兰阳性需氧芽胞杆菌,菌体较大,(5~10)μm×(1~3)μm,两端钝圆,芽胞居中呈卵圆形,排列成长链,呈竹节状。在宿主体内形成荚膜,荚膜具有抗吞噬作用和很强的致病性。细菌可产生三种毒性蛋白(外毒素),包括保护性抗原(protective antigen,PA)、水肿因子(edema factor,EF)和致死因子(lethal factor,LF)。单独注射这些毒素,对动物不致病,混合注射后可致小鼠死亡。细菌在有氧条件下普通培养基上生长良好,在体外可形成芽胞。芽胞有很强的抵抗力,可在动物尸体及土壤中存活数年,而细菌的繁殖体对热和普通消毒剂都非常敏感。

【流行病学】

炭疽在牧区仍呈地方性流行,发达国家由于普遍疫苗接种和广泛动物类医疗工作的施行,动物及人类炭疽病几乎消灭,但由于其芽胞抵抗力极强,可被恐怖分子用于生物武器,使该病有可能卷土重来。在发展中国家,本病仍在一定范围内流行,每年发病数估计为1万~20万。近5年来,全国每年炭疽发病数波动在40~1000人,主要集中在贵州、新疆、甘肃、四川、广西、云南等西部地区。

(一) 传染源

主要为患病的草食动物,如牛、羊、马、骆驼等,其次是猪和狗。它们的皮、毛、肉、骨粉均可携带细菌。炭疽患者的痰、粪便及病灶渗出物可检出细菌,但人与人之间的传播极少见。

(二) 传播途径

人因直接或间接接触病畜或其排泄物以及染菌的动物皮毛、肉、骨粉等均可引起皮肤炭疽;吸入带芽胞的粉尘或气溶胶可引起肺炭疽;进食被炭疽杆菌污染的肉类和乳制品可引起肠炭疽。

(三) 人群易感性

人群普遍易感,特别是参与动物屠宰、制品加工、动物饲养以及兽医等为高危人群。大部分炭疽病为散发病例,大规模的流行可能发生。病后可获得持久的免疫力。

【发病机制与病理解剖】

炭疽杆菌通过皮肤而侵入人体,一旦侵入皮下组织,炭疽芽胞迅速繁殖,产生并释放外毒素

笔记

和抗吞噬作用的荚膜物质。毒素引起明显的细胞水肿和组织坏死，形成原发性皮肤炭疽。局部吞噬细胞吞噬细菌后使之播散至局部淋巴结，细菌经淋巴管或血管扩散，引起局部出血、坏死、水肿性淋巴结炎和毒血症，细菌在血液循环中繁殖引起败血症。

炭疽的特征性病理改变为受侵袭组织和脏器的出血、坏死和水肿。皮肤炭疽呈痈样肿胀、溃疡、出血性焦痂，形成凝固性坏死区，其周围组织呈高度水肿、渗出。肺炭疽为小叶出血性肺炎，常累及胸膜和心包。肠炭疽主要病变在回盲部，表现为出血性炎症和周围高度水肿，以及肠系膜淋巴结炎，腹腔有血性浆液性渗出液，上述病灶内均可检出炭疽杆菌。

【临床表现】

潜伏期因侵入途径不同而不同，皮肤炭疽的潜伏期相对较长，一般为 1~5 天，也可短至几小时，长至 2 周左右，肺炭疽的潜伏期较短，一般都在几小时之内。

(一) 皮肤炭疽

皮肤炭疽(cutaneous anthrax)为最常见的临床类型，约占 90% 以上。病变多见于面、颈、肩、手和脚等裸露部位的皮肤。初期为斑疹或丘疹，次日出现水疱，内含淡黄色液体，周围组织肿胀。第 3~4 天中心呈现出血性坏死而稍下陷，四周有成群小水疱，水肿区继续扩大。第 5~7 天坏死区溃破成浅溃疡，血样渗出物结成硬而黑似炭块状焦痂，痂内有肉芽组织(即炭疽痈)。焦痂坏死区直径大小不等，其周围皮肤浸润及水肿范围较大。由于局部末梢神经受压而疼痛不明显，稍有痒感，无脓肿形成。此后水肿消退，黑痂在 1~2 周内脱落，逐渐愈合成疤。病程中常有轻至中度发热、头痛和全身不适等中毒症状。

(二) 肺炭疽

肺炭疽(pulmonary anthrax)较少见，通常是致死性的，而且诊断较困难。病初有短期、非特异流感样表现，2~4 天后出现严重的呼吸困难、高热、发绀、咯血、喘鸣、胸痛和出汗。体检可发现少量湿啰音、哮鸣音和胸膜摩擦音。X线胸部检查可见纵隔影增宽、胸腔积液和支气管肺炎征象。可发生休克并在 24 小时内死亡，常并发败血症和脑膜炎。

(三) 肠炭疽

肠炭疽(intestinal anthrax)极罕见。其症状包括高热、剧烈腹痛、腹泻、呕血、黑便，并很快出现腹水。腹部可有明显的压痛、反跳痛甚至腹肌紧张，极似外科急腹症，易并发败血症休克而死亡。

(四) 炭疽败血症

炭疽败血症常继发于肺、肠道和严重皮肤炭疽。除原发局部炎症表现加重外，全身毒血症状更为严重，如高热、寒战、衰竭。易发生感染性休克、DIC 和脑膜炎等，后者表现为谵妄、抽搐与昏迷，病情迅速恶化而死亡。

【实验室检查】

(一) 血常规

白细胞增高，一般为 $(10\sim20)\times10^9/L$，甚至达 $(60\sim80)\times10^9/L$，中性粒细胞显著增多。

(二) 病原学检查

分泌物、水疱液、血液、脑脊液培养阳性是确诊依据。涂片染色可见粗大的革兰阳性、呈竹节样排列的杆菌有助于临床诊断。

(三) 血清学检查

血清学检查主要用于炭疽的回顾性诊断和流行病学调查。抗荚膜抗体和 PA 外毒素抗体的免疫印迹试验对未及时获得病原学诊断依据的病例是特异和敏感的方法。

(四) 动物接种

上述标本接种于豚鼠或小白鼠皮下，出现局部肿胀、出血等阳性反应。接种动物多于 48 小

笔记

时内死亡。

【诊断】

流行病学资料中患者多有与病畜接触史或从事与动物及其产品接触的工作。临床表现为无痛性非凹陷性水肿、焦痂溃疡等典型皮肤炭疽改变即可临床诊断皮肤炭疽。肺炭疽的特点是肺部X线表现为出血性肺炎和纵隔影增宽，肠炭疽的特点为出血性肠炎。实验室检查涂片和培养阳性即可确定诊断。但如果没有明确的流行病学资料，如当地是否有皮肤炭疽的患者、与病畜的接触史等，肺炭疽和肠炭疽的诊断异常困难。

【鉴别诊断】

皮肤炭疽应同痈、蜂窝织炎、恙虫病等鉴别；肺炭疽应与大叶性肺炎、钩端螺旋体病和肺鼠疫等鉴别；肠炭疽须与出血坏死性肠炎、肠套叠等鉴别。

【预后】

预后与就诊的早晚有直接关系。若不及时诊治，炭疽病死率较高。皮肤型炭疽的病死率为5%~11%，肺炭疽的病死率在80%以上，肠炭疽的病死率为25%~75%。未经治疗的皮肤炭疽的病死率约为20%~25%，炭疽败血症病死率为80%~100%。

【治疗】

（一）一般治疗和对症治疗

患者应严密隔离，卧床休息。多饮水及给予流食或半流食，对呕吐、腹泻或进食不足者给予适量静脉补液。对有出血、休克和神经系统症状者，应给予相应处理。对皮肤恶性水肿和重症患者，可应用肾上腺皮质激素，对控制局部水肿的发展及减轻毒血症有效，如氢化可的松每天100~300mg。皮肤炭疽局部可用1∶20 000高锰酸钾溶液温敷，切忌挤压和切开引流。重度颈部肿胀导致呼吸困难者，可考虑气管插管或气管切开。

（二）病原治疗

青霉素G是治疗炭疽的首选药物，尚未发现耐药菌株。皮肤型炭疽用青霉素G，每天240万~320万U，静脉注射，疗程7~10天；肺、肠炭疽和并发脑膜炎者，应用大剂量青霉素G，400万~800万U，每6小时1次，静脉滴注。还可用头孢菌素和氨基糖苷类抗生素，新近证实喹诺酮类抗菌药物对本病亦有疗效。

【预防】

（一）严格管理传染源

皮肤炭疽的患者按照传染病防治法规定的乙类传染病进行管理，其中肺炭疽按照甲类传染病管理，患者严密隔离至痊愈，其分泌物和排泄物应彻底消毒，接触者医学观察8天。对疫区草食动物进行包括动物减毒疫苗接种、动物检疫、病畜治疗和焚烧深埋等处理。

（二）切断传播途径

对从事可疑污染物接触人群加强劳动保护，染菌的皮毛可用甲醛消毒处理。牧畜收购、调运、屠宰加工要有兽医检疫。防止水源污染，加强饮食、饮水及乳制品的监督。

（三）保护易感人群

对从事畜牧业、畜产品收购、加工、屠宰业、兽医等工作人员及疫区的人群注射炭疽杆菌活疫苗。我国使用的是"人用皮上划痕炭疽减毒活疫苗"，接种后2天可产生免疫力，可维持1年，在发生疫情时应进行应急接种。方法为0.1ml皮肤划痕法接种，每年1次。在流行区动物的预

笔记

防接种也十分重要。

（窦晓光）

参考文献

1. 杨绍基，任红．传染病学．第7版．北京：人民卫生出版社，2008.

2. Friedman A.Anthrax epizootic and migration: persistence or extinction.Math Biosci, 2012, 5(2): 231-235.

3. Hugh-Jones M.The ecology of bacillus anthracis.Mol Aspects Med, 2009, 30(6): 356-367.

第九节 白 喉

白喉（diphtheria）是由白喉杆菌（*Bacillus diphtheria*）引起的急性呼吸道传染病。临床特征为咽、喉部灰白色假膜和全身毒血症症状，严重者可并发心肌炎和周围神经麻痹。

【病原学】

白喉杆菌属棒状杆菌属，大小为(1~8)μm×(0.3~0.8)μm，革兰阳性，一端或两端膨大，内有异染颗粒。菌体排列不规则，常呈Y形、L形、V形或栅栏样。不能运动，无芽胞。在奈瑟(Neisser)染色时菌体呈黄褐色，异染颗粒为蓝黑色；阿伯特（Albert）染色菌体呈绿色，异染颗粒为深蓝黑色；庞氏（Ponder）染色菌体呈淡蓝色，异染颗粒呈深蓝色。在0.033%亚锑酸钾培养基上生长能使锑盐还原，使菌落呈灰黑色。细菌分泌的外毒素是致病的主要物质，由535个氨基酸组成，分子量约58kD，有A、B两个片段，A片段无直接毒性，在B片段携带下与细胞膜受体结合后，转位到胞质内发挥毒性作用。抗A片段的抗体无中和外毒素作用，但针对C末端分子量为17kD的多肽（相当于B片段受体结合区）的抗体有阻断外毒素作用。外毒素的毒性强，豚鼠最小致死量为0.1μg。携带产毒基因（tox+）溶原性噬菌体且分泌外毒素的白喉杆菌有致病性。白喉杆菌外毒素不稳定，以0.3%~0.5%甲醛处理成为类毒素，可用于预防接种或制备抗毒素血清。白喉杆菌对冷冻、干燥抵抗力强，在干燥假膜中可生存12周；在玩具、衣物上可存活数天。对湿热及化学消毒剂敏感，58℃ 10分钟或5%苯酚1分钟即可死亡，阳光直射下仅能存活数小时。

【流行病学】

（一）传染源

患者和白喉带菌者是传染源。在潜伏期末即开始从呼吸道分泌物中向外排菌，具有传染性。健康带菌者约占总人口的0.1%~5%，流行期带菌率可达10%~20%，恢复期带菌率10%左右。因此，轻型、不典型患者和健康带菌者在流行病学上更有意义。

（二）传播途径

主要经呼吸道飞沫传播，也可经食物、玩具及物品间接传播。偶尔可经破损的皮肤传播。

（三）易感人群

人群普遍易感，新生儿经胎盘及母乳获得免疫力，抗体水平在生后3个月后明显下降，1岁后基本消失。患病后可产生针对外毒素的抗体，免疫力持久。预防接种或隐性感染可获得特异性免疫力。锡克试验（Schick test）可测人群免疫水平，也可用间接血凝或ELISA法测人群血清抗毒素抗体水平。

（四）流行特征

本病见于世界各地，以散发为主。实施计划免疫后儿童发病数明显下降，发病年龄向后推迟。一年四季均可发病，以冬、春季多发。居住拥挤，卫生条件差容易发生该病流行。

【发病机制与病理解剖】

白喉杆菌侵袭力较弱，侵入上呼吸道后仅在黏膜表层繁殖，常不侵入深部组织和血流。白喉杆菌外毒素具有强烈毒性，可引起细胞破坏、纤维蛋白渗出、白细胞浸润。大量渗出的纤维蛋白与白喉性坏死组织、炎症细胞、细菌等凝结而形成特征性白喉假膜（diphtheric pseudomembrane，DPM），假膜覆盖于病变表面，与组织粘连紧密不易脱落，强行剥脱易出血。但喉及气管黏膜上皮有纤毛，假膜与黏膜的粘连不紧，因此喉及气管白喉的假膜易脱落引起梗阻窒息。白喉杆菌外毒素吸收入血引起全身毒血症状，毒素吸收量与假膜所在部位及广泛度有关。假膜范围大，毒素吸收多，症状重。喉及气管黏膜白喉，毒素吸收较少，全身症状较轻；鼻白喉毒素吸收量最大，症状最重。

病理改变以中毒性心肌炎和白喉性神经炎最显著。可见心脏扩大，心肌常有脂肪变性、玻璃样及颗粒样变性，心肌纤维断裂并可累及传导系统。神经炎以周围运动神经为主，其中第Ⅸ、Ⅹ对脑神经受损较常见，常为髓鞘变性、神经轴肿胀。还可有肾浊肿、肾小管上皮细胞脱落及肾上腺退行性变等，肝脏也可出现脂肪浸润和肝细胞坏死。

【临床表现】

潜伏期 1~7 天，多为 2~4 天。按假膜所在部位将其分为咽白喉、喉白喉、鼻白喉和其他部位白喉。

（一）咽白喉

咽白喉最常见，约占白喉的 80%。按假膜大小及病情轻重将其分为四型：

1. 普通型　起病缓慢，表现为咽痛、中度发热、食欲缺乏、全身不适等。咽部充血，扁桃体肿大。24小时后即可有灰白色片状假膜形成，假膜边缘清楚，不易剥离，强行剥离则基底裸面出血，可伴有颌下淋巴结肿大压痛。

2. 轻型　全身症状轻，可仅有轻微发热、咽痛。假膜多限于扁桃体，呈点状或小片状，假膜也可不明显而白喉杆菌培养阳性。

3. 重型　全身症状重，体温常超过 39℃，面色苍白、恶心、呕吐。假膜广泛而厚，可扩大至腭弓、腭垂及咽后壁。假膜颜色灰黄污秽，伴口臭。可有淋巴结周围软组织水肿、心肌炎或周围神经麻痹。

4. 极重型　假膜较重且范围更广泛，污黑色，伴有腐败口臭味。颈部因软组织水肿而似“牛颈”。体温可高达 40℃，伴有呼吸急促、烦躁不安、面色苍白、口唇发绀。可有心脏扩大、心律失常或中毒性休克等，抢救不及时常易死亡。

（二）喉白喉

喉白喉约占白喉的 20%，其中原发性喉白喉约占 25%，其余为咽白喉延续而成。特征性表现为“犬吠样”咳嗽，声音嘶哑或失声，甚至吸气时有喉梗阻，表现为鼻翼扇动、“三凹”现象、发绀等。假膜可延至气管、支气管，假膜脱落可因窒息而死亡。

（三）鼻白喉

鼻白喉多见于婴幼儿，继发性鼻白喉多来自咽白喉，原发性鼻白喉较少见。表现为鼻塞、浆液血性鼻涕，鼻孔周皮肤受累发红、糜烂、结痂，鼻前庭可有假膜。全身症状轻，有张口呼吸或觅乳困难等。

笔记

(四) 其他部位白喉

皮肤白喉多见于热带地区，伤口白喉、眼结膜白喉及耳、口腔、食管、外阴、新生儿脐带等部位均可发生白喉。常表现为局部假膜，而全身症状轻。

【实验室检查】

(一) 血象

外周血白细胞升高，多在(10~20)×10^9/L，中性粒细胞增高，严重时可出现中毒颗粒。

(二) 细菌学检查

取假膜与黏膜交界处标本涂片可见排列不规则的两端着色较深的棒状杆菌，标本也可接种于 Loeffler 血培养基，8~12 小时可见白喉杆菌生长。还可用 2% 亚锑酸钾涂抹在假膜上，10~20 分钟后假膜变为黑色或深灰色为阳性，提示有棒状杆菌感染。荧光标记特异性抗体染色查白喉杆菌，阳性率和特异性均较高，可用于早期诊断。

【并发症】

(一) 中毒性心肌炎

中毒性心肌炎是本病最常见的并发症，也是本病死亡的主要原因。常见于重型白喉，多发生在病程的第 2~3 周。临床上表现为极度乏力、面色苍白、呼吸困难，听诊心率加快或减慢、心律不齐。ECG 显示 T 波或 ST 改变，或传导阻滞、心律失常，严重者出现心力衰竭。

(二) 周围神经麻痹

周围神经麻痹多见于病程的第 3~4 周。常表现为软腭麻痹，出现鼻音声重、进食呛咳及腭垂反射消失等症状。其次为颜面肌、眼肌及四肢肌麻痹等。一般在数周内恢复，多不留有后遗症。

(三) 支气管肺炎

支气管肺炎多见于幼儿，常为继发感染。

(四) 其他化脓性感染

白喉可继发其他细菌感染，造成颈部淋巴结炎、中耳炎、败血症等。

【诊断】

白喉的诊断主要依据流行病学资料和典型临床表现即可作出临床诊断。细菌学检查阳性即可确定诊断。

【鉴别诊断】

咽白喉应与樊尚(Vincent)咽峡炎、急性扁桃体炎及鹅口疮等相鉴别；喉白喉应与急性喉炎、变态反应性喉水肿及气管内异物相鉴别。鼻白喉应与慢性鼻炎、鼻内异物相鉴别。

【预后】

预后与年龄、治疗早晚、临床类型、并发症及是否接受预防接种等有关。应用抗毒素和抗生素治疗后，病死率已降至 5% 以下，多死于心肌炎。

【治疗】

(一) 一般治疗

严格卧床 2~6 周。高热量流质饮食，维持水与电解质平衡，注意口腔护理，保持室内通风和湿度。

笔记

（二）病原治疗

早期使用抗毒素和抗生素治疗是治疗成功与否的关键。

1. **抗毒素**　抗毒素（DTA）治疗是本病的特异性治疗方法。由于白喉抗毒素不能中和进入细胞内的外毒素，宜尽早（病后 3~4 天内）使用。用量按假膜部位、中毒症状、治疗早晚而定，轻、中型为 3 万 ~5 万 U，重型为 6 万 ~10 万 U；治疗晚者加大剂量；喉白喉适当减量。注意用 DAT 后假膜很快脱落可堵塞气道。DAT 静脉注射 30 分钟达血峰浓度，肌内注射需 24 小时。重型及治疗晚者常将其稀释于 100~200ml 葡萄糖液缓慢静脉滴注。注射前皮试过敏者采用脱敏疗法。

2. **抗生素**　可抑制白喉杆菌生长，缩短病程和带菌时间。首选药物为青霉素 G。它对各型白喉均有效。每天 80 万 ~160 万 U，分 2~4 次肌内注射；或用红霉素，每天 10~15mg/kg，分 4 次口服。也可用阿奇霉素或头孢菌素治疗。疗程 7~10 天，并发细菌性肺炎应根据药敏试验选用相应抗生素控制感染。

（三）对症治疗

并发心肌炎或中毒症状重者可用肾上腺皮质激素，并酌情用镇静剂。喉梗阻或脱落假膜堵塞气道者可行气管切开或喉镜取膜。咽肌麻痹者鼻饲，必要时呼吸机辅助治疗。

【预防】

（一）管理传染源

患者应按呼吸道传染病隔离至临床治愈，然后 2 次（隔天 1 次）咽拭子培养阴性者可解除隔离。接触者检疫 7 天，带菌者隔离 7 天，并用青霉素或红霉素治疗。

（二）切断传播途径

患者鼻咽分泌物及所用物品应严格消毒。呼吸道分泌物用双倍 5% 煤酚皂（来苏）或苯酚处理 1 小时；污染衣物或用具煮沸 15 分钟，不能煮沸的物品用 5% 煤酚皂浸泡 1 小时。

（三）保护易感者

新生儿生后 3 个月注射“百白破（pertussis-diphtheria-tetanus，PDT）”三联疫苗。7 岁以上儿童首次免疫或流行期易感者，接种吸附精制白喉类毒素（diphtheria toxoid，DT）或吸附精制白喉和破伤风类毒素。密切接触的易感者可肌内注射精制 DAT 1000~2000U（儿童 1000U），有效预防期为 2~3 周，1 个月后再行类毒素全程免疫。

（窦晓光）

参考文献

1. 杨绍基，任红．传染病学．第 7 版．北京：人民卫生出版社，2008.

2. Wagner KS.Immunity to tetanus and diphtheria in the UK in 2009.Vaccine，2012，30(49)：7111-7117.

3. Raza SA.Diphtheria in an adult：how well prepared are we in tackling the disease？ a case report.Indian J Otolaryngol Head Neck Surg，2011，63(3)：289-291.

4. Zakikhany K，et al.Diphtheria in Europe：current problems and new challenges.Future Microbiol，2012，7(5)：595-607.

5. Ganeshalingham A.Fatal laryngeal diphtheria in a UK child.Arch Dis Child，2012，97(8)：748-749.

第十节 百 日 咳

百日咳(pertussis)是由百日咳杆菌引起的急性呼吸道传染病,临床特点为阵发性、痉挛性咳嗽,以及咳嗽终止时伴有鸡鸣样吸气吼声为特征。本病病程较长,未经治疗,咳嗽症状可持续2~3个月,故名"百日咳"。近年发现在不同年龄组均有发病,但多发生于儿童。

【病原学】

病原菌是鲍特菌属(*Bordetella*)的百日咳鲍特菌(*B. pertussis*),又称百日咳杆菌。为革兰染色阴性和两端着色较深的短杆菌,长为1.0~1.5m,宽为0.3~0.5m。该菌为需氧菌,最适生长温度为35~37℃,最适pH值为6.8~7.0。本菌初次分离时,常需用含甘油、马铃薯和新鲜血液的鲍-金(Border-Gengous)培养基。

百日咳杆菌具有以下物质:外膜蛋白中的凝集抗原(丝状血凝素,filamentous hemagglutinin,FHA)、百日咳杆菌黏附素(pertactin,分子量69kD)。其他毒性物质还包括百日咳外毒素(PT)、不耐热毒素(HLT)、内毒素(ET)、腺苷酸环化酶毒素(ACT)、气管细胞毒素(TCT)和皮肤坏死毒素(DNT)等。目前认为外膜蛋白中的凝集抗原、黏附素和外毒素等具有诱导宿主产生保护性抗体的作用。

本菌对理化因素抵抗力弱,56℃经30分钟或干燥3~5小时可死亡,对紫外线和一般消毒剂敏感。

【流行病学】

百日咳多见于温带和寒带。一般为散发,在儿童集体机构、托儿所、幼儿园等亦可引起流行。该病四季都可发生,但冬、春两季多见。

(一)传染源

百日咳患者、隐性感染者和带菌者为本病的传染源。从潜伏期开始至发病后6周均有传染性,尤以潜伏期末到病后卡他期2~3周内传染性最强。

(二)传播途径

由呼吸道飞沫传播,咳嗽、说话、打喷嚏时分泌物散布在空气中形成气溶胶,通过吸入传染。家庭内传播较为多见,间接传染的可能性小。

(三)人群易感性

人群对百日咳普遍易感,5岁以下小儿易感性最高。由于母体缺乏足够的保护性抗体传递给胎儿,所以6个月以下婴儿发病率较高,新生儿亦可发病。儿童经菌苗接种若超过12年,其发病率仍可达50%以上,近年来国外报告为数不少的成人百日咳患者。

百日咳病后不能获得终生免疫,保护性抗体为IgA和IgG。IgA能抑制细菌对上皮细胞表面的黏附,而IgG具有长期保护作用。

【发病机制与病理解剖】

百日咳发病机制尚不清楚。百日咳杆菌侵入易感者呼吸道后,首先黏附于呼吸道上皮细胞纤毛上,繁殖并产生各种毒素和毒素性物质,引起上皮细胞纤毛的麻痹和细胞变性坏死以及全身反应。目前认为69kD的黏附素和丝状血凝素,在百日咳杆菌黏附于易感者呼吸道上皮细胞时起重要作用。而外毒素在致细胞病变中起重要作用,百日咳外毒素由5种非共价链亚单位所组成(S_1~S_5),其中S_2~S_5是没有毒性作用的非共价链亚单位,但它能与细胞表面受体结合,而且在S_1亚单位移位进入细胞溶质中起作用。S_1具有酶活力,进入细胞后能抑制细胞腺苷酸环化酶系统的调节,抑制鸟苷三磷酸结合蛋白即G蛋白的合成,导致细胞变性、坏死。毒性物质、淋巴细胞促进因

笔记

子进入血流后，使脾、胸腺和淋巴结等释放淋巴细胞增多，因而白细胞计数和淋巴细胞分类增高。

由于呼吸道上皮细胞纤毛的麻痹和细胞的破坏，使呼吸道炎症所产生的黏稠分泌物排出障碍，潴留的分泌物不断刺激呼吸道神经末梢，通过咳嗽中枢引起痉挛性咳嗽，直至分泌物排出为止。由于长期咳嗽刺激，使咳嗽中枢形成持续的兴奋灶，所以其他刺激如检查咽部、进食等亦可引起痉挛性咳嗽。疾病恢复期或病愈后一段时间内可因哭泣或其他病因引起的上呼吸道感染，诱发百日咳样痉咳

百日咳杆菌主要引起支气管和细支气管黏膜的损害，但鼻咽部、喉和气管亦可见到病变，主要是黏膜上皮细胞基底部有中性粒细胞和单核细胞浸润，并可见细胞坏死。支气管和肺泡周围间质炎性浸润明显，气管和支气管旁淋巴结常肿大，分泌物阻塞支气管时可引起肺不张或支气管扩张。并发脑病者脑组织可有水肿、充血或弥散性出血点、神经细胞变性等。

【临床表现】

潜伏期 2~21 天，平均 7~10 天。典型临床经过可分为以下三期：

(一) 卡他期

从起病至阵发性痉咳的出现。此期可有低热、咳嗽、喷嚏、流泪和乏力等，类似感冒症状，持续约 7~10 天。咳嗽开始为单声干咳，3~4 天后热退，但咳嗽加剧，尤以夜晚为甚。此期传染性最强，若及时治疗，能有效控制病情发展。由于本期缺乏特征性症状，如不询问接触史和相关检查常易漏诊。

(二) 痉咳期

病期 2~6 周或更长。此期已不发热，但有特征性的阵发性、痉挛性咳嗽，阵咳发作时连续 10 余声至 20~30 声短促的咳嗽，继而深长的吸气。吸气时由于声带仍处于紧张状态，空气通过狭窄的声带而发出鸡鸣样吸气声，接着连续阵咳，如此反复，直至排出大量黏稠痰液及吐出胃内容物为止。痉咳一般以夜间为多，情绪波动、进食、检查咽部等均可诱发痉咳。痉咳发作前可有喉痒、胸闷等不适。痉咳发作时儿童表情痛苦，面红耳赤，部分患者因胸腔压力增高影响静脉回流，出现颈静脉怒张，此外腹压增高可导致大小便失禁。

痉咳频繁者可出现颜面水肿，毛细血管压力增高、破裂可引起球结膜下出血或鼻出血。痉咳时舌外伸，舌系带与下门齿摩擦引起系带溃疡。无并发症者肺部无阳性体征。

婴幼儿和新生儿由于声门较小，可无痉咳就因声带痉挛使声门完全关闭，加以黏稠分泌物的堵塞而发生窒息，出现深度发绀，亦可因脑部缺氧而发生抽搐，称为窒息性发作。此发作常在夜晚发生，若抢救不及时，常可因窒息而死亡。

(三) 恢复期

阵发性痉咳次数减少至消失，持续 2~3 周后咳嗽好转痊愈。若有并发症，病程可长达数周。

【实验室检查】

(一) 血象检查

发病第一周末白细胞计数和淋巴细胞分类计数开始升高。痉咳期白细胞一般为 $(20\sim40)\times10^9/L$，最高可达 $100\times10^9/L$。淋巴细胞分类一般在 60% 以上，亦可高达 90%。

(二) 细菌学检查

目前常用鼻咽拭子培养法。培养越早阳性率越高，卡他期培养阳性率可达 90%，发病第 3~4 周阳性率仅 50%

(三) 血清学检查

ELISA 检测特异性 IgM，可作早期诊断。

(四) 分子生物学检查

应用百日咳杆菌克隆的基因片段或百日咳杆菌部分序列，对百日咳患者的鼻咽吸出物进行

笔记

分子杂交或 PCR 检查百日咳杆菌特异性插入序列(IS481),特异性和敏感性均很高,且可作快速诊断,但有假阳性病例,目前国内外已经应用于临床诊断。

【并发症】

最常见并发症是支气管肺炎,严重者可并发肺不张、肺气肿及皮下气肿和百日咳脑病,由于诊断水平提高和抗菌药物的应用,近年来这些并发症少见。

【诊断与鉴别诊断】

根据当地流行病学史,若患儿有发热,体温下降后咳嗽反而加剧、尤以夜间为甚且无明显肺部体征,结合白细胞计数和淋巴细胞分类明显增高可以作出临床诊断。确诊需靠细菌学、分子生物学或血清学检查。

痉咳期患者较易诊断,但需与百日咳综合征、痉挛性支气管炎、肺门结核等疾病鉴别。

【预后】

1 岁以下婴儿,特别是 3 个月以下婴儿预后差。有严重并发症如并发百日咳脑病、支气管肺炎者预后差。

【治疗】

(一) 一般治疗和对症治疗

按呼吸道传染病隔离,保持室内安静、空气新鲜和适当温度、湿度。半岁以下婴儿常突然发生窒息,应有专人守护。痉咳剧烈者可给镇静剂,如苯巴比妥钠、地西泮等。沙丁胺醇(嗽必妥,salbutamol)亦能减轻咳嗽,可以试用。

(二) 抗菌治疗

卡他期应用抗生素治疗可以减轻或阻断痉咳。红霉素,每天 30~50mg/kg 分 3~4 次给药。也可用罗红霉素,小儿每天 2.5~5mg/kg 分 2 次服用;成人每次 150mg,每天 2 次,疗程不少于 10 天。

(三) 肾上腺皮质激素与高效价免疫球蛋白治疗

重症婴幼儿可应用泼尼松每天 1~2mg/kg,能减轻症状,疗程 3~5 天。亦可应用高效价免疫球蛋白,能减少痉咳次数和缩短痉咳期。

(四) 并发症治疗

肺不张并发感染给予抗生素治疗。单纯肺不张可采取体位引流,必要时用纤维支气管镜排出堵塞的分泌物。百日咳脑病发生惊厥时可应用苯巴比妥钠每次 5mg/kg 肌内注射或地西泮每次 0.1~0.3mg/kg 静脉注射,出现脑水肿时静脉注射甘露醇每次 1~2g/kg。

【预防】

(一) 控制传染源

在流行季节,确诊的患者应立即隔离至病后 40 天,对密切接触者应观察至少 3 周,若有前驱症状应尽早治疗。

(二) 切断传播途径

保持室内通风,对痰液及口鼻分泌物进行消毒处理。

(三) 提高人群免疫力

目前常用白喉、百日咳、破伤风三联制剂,每月注射 1 次,共 3 次。若百日咳流行时,可提前至出生后 1 个月接种。菌苗接种后有效免疫期为 4~5 年,因此对密切接触的曾注射过菌苗的 7 岁以下儿童,可以加强注射一次菌苗。国内外研究利用百日咳杆菌的某些抗原成分组成疫苗、

笔记

不良反应明显减少，预防效果亦较满意。

（周　智）

参考文献

1. 杨绍基，任红．传染病学．第7版．北京：人民卫生出版社，2008.

2. Bryan Grenfell.Boosting understanding of pertussis outbreaks.PNAS，2011，108(18)：7279-7280.

第十一节　猩　红　热

猩红热（scarlet fever）是A组β型链球菌引起的急性呼吸道传染病。其临床特征为发热、咽峡炎、全身弥漫性鲜红色皮疹和疹后明显脱屑。少数患者病后可出现变态反应性心、肾、关节损害。

【病原学】

A组β型溶血性链球菌（*group A β-hemolytic streptococcus*，*GAS*），也称化脓链球菌（*Streptococcus pyogenes*），直径为0.5~2.0μm，革兰染色阳性。刚从体内检出时常带有荚膜，无鞭毛、芽胞，易在含血的培养基上生长，并产生完全（β型）溶血。按该细菌细胞壁表面所含抗原的不同，可分为A~U（无I、J）19组，猩红热主要由A组引起。已知该细菌有M、R、T、S四种表面抗原，M蛋白是细菌的菌体成分，由GAS emm基因编码的M蛋白是GAS的主要致病因子，对中性粒细胞和血小板都有免疫毒性作用。M蛋白抗原变异是M分型的基础。到目前为止，根据M蛋白抗原特异性可将GAS分为100多个型别，不同的型别其致病性不同，部分菌株感染可引起严重并发症如风湿热/风湿性瓣膜性心脏病（RF/RnD）及急性肾小球肾炎等。而脂壁酸（lipoteichoic acid，LTA）对生物膜有较高的亲和力，有助于链球菌黏附于人的上皮细胞。

A组β型溶血性链球菌的致病力来源于细菌本身及其产生的毒素和蛋白酶类。细菌产生的毒素有：①致热性外毒素（pyrogenic exotoxin），即红疹毒素（erythrogenic toxins），链球菌能产生A、B、C、D 4种抗原性不同的致热性外毒素，其抗体无交叉保护力，均能致发热和猩红热皮疹，并能抑制吞噬系统和T细胞的功能，触发Schwartzman反应；②溶血素（streptolysin）有溶解红细胞、杀伤白细胞、血小板以及损伤心脏的作用，可分为O和S两种溶血素。

A组β型溶血性链球菌产生的蛋白酶有：①链激酶（溶纤维蛋白酶，streptokinase），可溶解血块并阻止血浆凝固；②透明质酸酶（扩散因子，hyaluronidase），能溶解组织间的透明质酸，最终有利于细菌在组织内扩散；③链道酶，又称为脱氧核糖核酸酶（DNase），能裂解具有高黏稠度的DNA，从而破坏宿主的组织和细胞；④烟酰胺腺嘌呤二核苷酸酶，可损害含有这种成分的组织和细胞；⑤血清混浊因子（opacity factor，OF）是一种α脂蛋白酶，可使马血清混浊，对机体产生特异性和非特异性免疫反应有抑制作用，有利于细菌的感染和扩散。

该菌对热及干燥抵抗力不强，56℃ 30分钟及一般消毒剂均能将其杀灭，但在痰和脓液中可生存数周。

【流行病学】

(一) 传染源

患者和带菌者是主要传染源。A组β型溶血性链球菌引起的咽峡炎患者，排菌量大且不易

笔记

被重视，是重要的传染源。

(二) 传播途径

主要经空气飞沫传播，也可经皮肤创伤处或产妇产道而引起“外科型猩红热”或“产科型猩红热”。

(三) 易感人群

普遍易感。感染后抗体可产生抗菌免疫和抗毒素免疫。抗菌免疫主要来自抗 M 蛋白的抗体，具有型特异性，可抵抗同型菌的侵犯，但对不同型的链球菌感染无保护作用。抗红疹毒素的免疫力较持久，但由于红疹毒素有 5 种血清型，其间无交叉免疫，若感染另一种红疹毒素的 A 组链球菌仍可再发病。

(四) 流行特点

本病多见于温带地区，寒带和热带少见。全年均可发生，但冬、春季多，夏、秋季少。可发生于任何年龄，但以儿童最为多见。中华人民共和国成立后，该病发病率下降，病死率已下降到 1% 以下，重型者已很少见。但 1986—1987 年江苏如东地区猩红热流行时住院患者 100 例中，中毒型占 44 例。本病流行轻重的演变，除与机体免疫力及社会因素有关外，菌种及其毒力变化也起着很大的作用。2011 年，中国香港特区发生猩红热暴发，导致两名儿童死亡，发现当年流行的菌株发生变异，导致传染性、致病性增强，以及对多种抗生素耐药。同年引起上海猩红热暴发的 GAS 菌株也显示出对大环内酯类和克林霉素耐药。

【发病机制与病理解剖】

猩红热的临床表现主要由化脓性、中毒性和变态反应性病变综合而成，并引起相应的病理改变。

(一) 化脓性病变

A 组 β 型溶血性链球菌在 LTA 的辅助下黏附于黏膜上皮细胞，随后侵入组织引起炎症，通过 M 蛋白和细菌荚膜抵抗机体吞噬细胞的作用，在链激酶、透明质酸酶等作用下，使炎症扩散并引起组织坏死。

(二) 中毒性病变

链球菌产生的毒素进入血液循环后，引起全身毒血症表现，如发热、头晕、头痛等。红疹毒素使皮肤血管充血、水肿，上皮细胞增殖，白细胞浸润，以毛囊周围最为明显，形成典型的猩红热样皮疹。最后表皮死亡而脱落，形成“脱屑”。黏膜亦可充血，有时呈点状出血，形成“内疹”。肝、脾、淋巴结等间质血管周围有单核细胞浸润，并有不同程度的充血及脂肪变性。心肌可有混浊肿胀和变性，严重者可坏死。肾脏呈间质性炎症。中毒型患者的中枢神经系统可见营养不良变化。

(三) 变态反应性病变

个别病例于病程第 2、3 周时，可出现变态反应性变化，主要见于心、肾及关节滑囊浆液性炎症。其原因可能是 A 组链球菌某些型与受感染者心肌、肾小球基底膜或关节滑囊的抗原产生交叉免疫反应，也可能是形成了抗原抗体复合物沉积在上述部位而致免疫损伤。

【临床表现】

潜伏期为 1~7 天，一般为 2~3 天。

(一) 普通型

在流行期间大多数患者属于此型。典型临床表现为：①发热：多为持续性，体温可达 39℃左右，可伴有头痛、全身不适等全身中毒症状；②咽峡炎：表现为咽痛、吞咽痛，局部充血并可有脓性渗出液，颌下及颈淋巴结呈非化脓性炎症改变；③皮疹：发热后 24 小时内开始发疹，始于耳后、

笔记

颈部及上胸部，然后迅速蔓及全身；典型的皮疹为在皮肤上出现均匀分布的弥漫充血性针尖大小的丘疹，压之褪色，伴有痒感。部分患者可见带黄白色脓头且不易破溃的皮疹，称为“粟粒疹”。严重的患者出现出血性皮疹。在皮肤皱褶，皮疹密集或由于摩擦出血呈紫色线状，称为“线状疹”（又称 Pastia 线、帕氏线）。如颜面部位仅有充血而无皮疹，口鼻周围充血不明显，相比之下显得发白，称为“口周苍白圈”，腭部可见有充血或出血性黏膜内疹。病程初期舌覆白苔，红肿的乳头凸出于白苔之外，称为“草莓舌”。2~3 天后白苔开始脱落，舌面光滑呈肉红色，乳头仍凸起，此称“杨梅舌”。多数情况下，皮疹于 48 小时达高峰，然后按出诊顺序开始消退，2~3 天内退尽，但重者可持续 1 周左右。疹退后开始皮肤脱屑，皮疹密集处脱屑更为明显，尤以粟粒疹为重，可呈片状脱皮，手、足掌、指（趾）处可呈套状，而面部、躯干常为糠屑状。近年来以轻症患者较多，常常仅有低热、轻度咽痛等症状；皮疹稀少，消退较快，脱屑较轻，但仍可引起变态反应性并发症。

（二）脓毒型

咽峡炎中的化脓性炎症，渗出物多，往往形成脓性假膜，局部黏膜可坏死而形成溃疡。细菌扩散到附近组织，形成化脓性中耳炎、鼻窦炎、乳突炎及颈淋巴结炎，甚至颈部软组织炎，还可引起败血症。目前已罕见。

（三）中毒型

中毒型临床表现主要为毒血症明显。高热、头痛、剧烈呕吐，甚至神志不清、中毒性心肌炎及感染性休克。咽峡炎不重但皮疹很明显，可为出血性。但若发生休克，则皮疹常变成隐约可见。病死率高，目前亦很少见。

（四）外科型

外科型包括产科型，病原菌从伤口或产道侵入而致病，故没有咽峡炎。皮疹首先出现在伤口周围，然后向全身蔓延。一般症状较轻，预后也较好。可从伤口分泌物中培养出病原菌。

【实验室检查】

（一）一般检查

1. 血象 白细胞总数升高可达（10~20）× 10^9/L，中性粒细胞在 80% 以上，严重患者可出现中毒颗粒。出疹后嗜酸性粒细胞增多占 5%~10%。

2. 尿液 常规检查一般无明显异常。如果发生肾脏变态反应并发症，则可出现尿蛋白、红细胞、白细胞及管型。

（二）血清学检查

可用免疫荧光法检测咽拭子涂片进行快速诊断。

（三）病原学检查

可用咽拭子或其他病灶的分泌物培养溶血性链球菌。

【诊断】

临床上具有猩红热特征性表现，实验室检查白细胞数高达（10~20）× 10^9/L，中性粒细胞占 80% 以上，胞质内可见中毒颗粒。出疹后嗜酸性粒细胞增多，可占 5% 甚至 10%。咽拭子、脓液培养获得 A 组链球菌为确诊依据。结合病史中有与猩红热或咽峡炎患者接触者或当地有流行的流行病学史，有助于诊断。

【鉴别诊断】

（一）其他咽峡炎

在出皮疹前咽峡炎与一般急性咽峡炎较难鉴别。白喉患者的咽峡炎比猩红热患者轻，假膜

笔记

较坚韧且不易抹掉，猩红热患者咽部脓性分泌物容易被抹掉。但有时猩红热与白喉可合并存在，细菌学检查有助于诊断。

（二）其他发疹性疾病

猩红热皮疹与其他发疹性疾病的鉴别要点如下：

1. 麻疹 有明显的上呼吸道卡他症状。皮疹一般在第 4 天出现，大小不等，形状不一，呈暗红色斑丘疹，皮疹之间有正常皮肤，面部皮疹特别多。

2. 风疹 起病第 1 天即出皮疹。开始呈麻疹样，第 2 天躯干部增多且可融合成片，类似猩红热，但无弥漫性皮肤潮红，此时四肢皮疹仍为麻疹样，面部皮疹与身上一样多。皮疹于发病 3 天后消退，无脱屑。咽部无炎症，耳后淋巴结常肿大。

3. 药疹 有用药史。皮疹有时可呈多样化表现，既有猩红热样皮疹，同时也有荨麻疹样皮疹。皮疹分布不均匀，出疹顺序也不像猩红热那样由上而下，由躯干到四肢。无杨梅舌，除因患者咽峡炎而服药引起药疹者外，一般无咽峡炎症状。

4. 金黄色葡萄球菌（金葡菌）感染 有些金葡菌能产生红疹毒素，也可以引起猩红热样的皮疹。鉴别主要靠细菌培养。由于此病进展快，预后差，故应提高警惕。应根据药敏试验给予抗生素治疗。

【治疗】

（一）一般治疗

包括急性期卧床休息，呼吸道隔离。

（二）病原治疗

目前多数 A 组链球菌对青霉素仍较敏感。可用青霉素，每次 80 万 U，2~3 次 / 天，肌内注射，连用 5~7 天。80% 左右的患者 24 小时内即可退热，4 天左右咽炎消失，皮疹消退。脓毒型患者应加大剂量到 800 万 ~2000 万 U/d，分 2~3 次静脉滴入，儿童 20 万 U/（kg·d）分 2~3 次静脉滴入，连用 10 天，或热退后 3 天。对青霉素过敏者，可用红霉素，成人剂量为 1.5~2g/d，分 4 次静脉滴入，儿童剂量为 30~50mg/（kg·d），分 4 次静脉滴入。也可用复方磺胺甲噁唑（SMZ-TMP），成人每天 4 片，分 2 次口服，小儿酌减。

对带菌者可用常规治疗剂量青霉素连续用药 7 天，一般均可转阴。

（三）对症治疗

若发生感染中毒性休克，要积极补充血容量，纠正酸中毒，给血管活性药等。对已化脓的病灶，必要时给予切开引流或手术治疗。

【预防】

（一）隔离患者

住院或家庭隔离至咽拭子培养 3 次阴性，且无化脓性并发症出现，可解除隔离（自治疗日起不少于 7 天）。收患者时，应按入院先后进行隔离。咽拭子培养持续阳性者应延长隔离期。

（二）接触者的处理

儿童机构发生猩红热患者时，应严密观察接触者（包括儿童及工作人员）7 天。认真进行晨间检查，有条件可做咽拭子培养。对可疑猩红热、咽峡炎患者及带菌者，都应给予隔离治疗。疾病流行期间，儿童应避免到公共场所活动。

（韦 嘉）

笔记

参考文献

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R.Principles and practice of infetious disease.7th ed. New York: Churchill Livingstone, 2009.
2. 杨绍基，任红．传染病学．第7版．北京：人民卫生出版社，2008.
3. Tse H.Molecular characterization of the 2011 Hong Kong scarlet fever outbreak.J Infect Dis, 2012, 206(3): 341-351.

第十二节 流行性脑脊髓膜炎

流行性脑脊髓膜炎（meningococcal meningitis）简称为流脑，是由脑膜炎奈瑟菌（*Neisseria meningitidis*, Nm）引起的急性化脓性脑膜炎。其主要临床表现是突发高热、剧烈头痛、频繁呕吐，皮肤黏膜瘀点、瘀斑及脑膜刺激征，严重者可有败血症休克和脑实质损害，常可危及生命。部分患者暴发起病，可迅速致死。

【病原学】

脑膜炎奈瑟菌（又称脑膜炎球菌）属奈瑟菌属，革兰染色阴性，呈肾形双球菌，0.6~0.8μm 大小。常呈凹面相对成对排列或呈四联菌排列。有荚膜，无芽胞，不活动。为专性需氧菌，在普通培养基上本菌不易生长，在巧克力或血培养基或卵黄培养基上生长良好。

脑膜炎奈瑟菌具有下列主要抗原：血清群特异性荚膜多糖、主要外膜蛋白、脂寡糖及菌毛抗原等。按表面特异性荚膜多糖抗原之不同分为A、B、C、D、X、Y、Z、29E、W135、H、I、K、L 13个亚群(90%以上为A、B、C 3个亚群)。

人是本菌唯一的天然宿主，对干燥、湿热、寒冷、阳光、紫外线及一般消毒剂均极敏感，在体外易自溶而死亡。

在全球范围内脑膜炎奈瑟菌对磺胺类药物的耐药情况比较严重，1983年以后发现青霉素对其最低抑菌浓度有所升高。尚无对氯霉素耐药报道。

【流行病学】

(一) 传染源

带菌者和流脑患者是本病的传染源。本病隐性感染率高，流行期间人群带菌率高达50%，感染后细菌寄生于正常人鼻咽部，无症状不易被发现，而患者经治疗后细菌很快消失，因此，带菌者作为传染源的意义更重要。

(二) 传播途径

病原菌主要经咳嗽、打喷嚏借飞沫由呼吸道直接传播。因本菌在外界生活力极弱，故间接传播的机会较少，但密切接触如同睡、怀抱、接吻等对2岁以下婴幼儿的发病有重要意义。

(三) 人群易感性

人群普遍易感，本病隐性感染率高。人群感染后仅约1%出现典型临床表现。新生儿自母体获得杀菌抗体而很少发病，在6个月~2岁时抗体降到最低水平，以后因隐性感染而逐渐获得免疫力。因此，以5岁以下儿童尤其是6个月~2岁的婴幼儿的发生率最高。人感染后产生持久免疫力；各群间有交义免疫，但不持久。

笔记

(四) 流行特征

本病遍布全球,在温带地区可出现地方性流行,全年经常有散发病例出现,但在冬、春季节会出现发病高峰。我国曾先后发生多次全国性大流行,流行菌株以 A 群为主,自 1985 年开展 A 群疫苗接种之后,发病率持续下降,未再出现全国性大流行。近几年有上升趋势,尤其是 B 群和 C 群有增多的趋势,在个别省份先后发生了 C 群引起的局部流行。

【发病机制与病理解剖】

(一) 发病机制

病原菌自鼻咽部侵入人体,脑膜炎球菌的不同菌株的侵袭力不同。最终是否发病以及病情的轻重取决于细菌和宿主间的相互作用。

细菌释放的内毒素是本病致病的重要因素。内毒素引起全身的施瓦茨曼反应,激活补体,血清炎症介质明显增加,产生循环障碍和休克。脑膜炎球菌内毒素较其他内毒素更易激活凝血系统,因此在休克早期便出现弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC)及继发性纤溶亢进,进一步加重微循环障碍、出血和休克,最终造成多器官功能衰竭。

细菌侵犯脑膜,进入脑脊液,释放内毒素等引起脑膜和脊髓膜化脓性炎症及颅内压升高,出现惊厥、昏迷等症状。严重脑水肿时形成脑疝,可迅速致死。

(二) 病理解剖

败血症期主要病变是血管内皮损害,血管壁炎症、坏死和血栓形成,血管周围出血。皮肤黏膜局灶性出血,肺、心、胃肠道及肾上腺皮质亦可有广泛出血。也常见心肌炎和肺水肿。脑膜炎期主要病变部位在软脑膜和蛛网膜,表现为血管充血、出血、炎症和水肿;大量纤维蛋白、中性粒细胞及血浆外渗,引起脑脊液混浊。颅底部由于化脓性炎症的直接侵袭和炎症后粘连引起脑神经损害。暴发型脑膜脑炎病变主要在脑实质,引起脑组织坏死、充血、出血及水肿。

【临床表现】

潜伏期一般为 2~3 天,最短 1 天,最长 7 天。按病情可分为以下各型:

(一) 普通型

普通型约占发病者的 90%。

1. 前驱期(上呼吸道感染期) 主要表现为上呼吸道感染症状,如低热、鼻塞、咽痛等,持续 1~2 天,但因发病急,进展快,此期常被忽视。

2. 败血症期 多数起病后迅速出现此期表现,高热、寒战、体温迅速升高达 40℃以上,伴明显的全身中毒症状,头痛及全身痛,精神极度委靡。幼儿常表现哭闹、拒食、烦躁不安、皮肤感觉过敏和惊厥。70% 以上的患者皮肤黏膜出现瘀点,初呈鲜红色,迅速增多,扩大,常见于四肢、软腭、眼结膜及臀等部位。本期持续 1~2 天后进入脑膜炎期。

3. 脑膜炎期 除败血症期高热及中毒症状外,同时伴有剧烈头痛、喷射性呕吐、烦躁不安以及颈项强直、克氏征和布氏征阳性等脑膜刺激征,重者谵妄、抽搐及意识障碍。有些婴儿脑膜刺激征缺如,前囟未闭者可隆起,对诊断有很大意义,应注意因呕吐、失水等可造成前囟下陷。本期经治疗通常在 2~5 天内进入恢复期。

4. 恢复期 经治疗体温逐渐下降至正常,意识及精神状态改善,皮肤瘀点、瘀斑吸收或结痂愈合。神经系统检查均恢复正常。病程中约有 10% 的患者可出现口周疱疹。患者一般在 1~3 周内痊愈。

由免疫复合物反应引起的表现,多见于病后 7~14 天,以关节炎较明显,可同时出现发热,亦可伴有心包炎。

笔记

（二）暴发型

少数患者起病急骤，病情变化迅速，病势凶险，如不及时治疗可于24小时内危及生命，病死率高。儿童多见。又可分为以下三型：

1. 休克型　严重中毒症状、急起寒战、高热、严重者体温不升，伴头痛、呕吐，短时间内出现瘀点、瘀斑，可迅速增多融合成片。随后出现面色苍白、唇周与肢端发绀，皮肤发花、四肢厥冷、脉搏细速、呼吸急促。若抢救不及时，病情可急速恶化，周围循环衰竭症状加重，血压显著下降，尿量减少，昏迷。

2. 脑膜脑炎型　主要表现为脑膜及脑实质损伤，常于1~2天内出现严重的神经系统症状，患者高热、头痛、呕吐，意识障碍，可迅速出现昏迷。颅内压增高，脑膜刺激征阳性，可有惊厥，锥体束征阳性，严重者可发生脑疝。

3. 混合型　可先后或同时出现休克型和脑膜脑炎型的症状。

（三）轻型

多见于流脑流行后期，病变轻微，临床表现为低热，轻微头痛及咽痛等上呼吸道症状，可见少数出血点。脑脊液多无明显变化，咽拭子培养可有脑膜炎奈瑟菌生长。

（四）慢性型

不多见，成人患者较多，病程可迁延数周甚至数月。常表现为间歇性发冷、发热，每次发热历时12小时后缓解，相隔1~4天再次发作。每次发作后常成批出现皮疹，亦可出现瘀点。常伴关节痛、脾大、血液白细胞增多，血液培养可为阳性。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞总数明显增加，一般在$(10\sim20)\times10^9/L$以上，中性粒细胞升高在80%~90%以上。并发DIC者血小板减少。

（二）脑脊液检查

脑脊液检查是确诊的重要方法。病初或休克型患者，脑脊液多无改变，应12~24小时后复查。典型的脑膜炎期，压力增高，外观呈浑浊米汤样甚或脓样；白细胞数明显增高至$1000\times10^6/L$以上，以多核细胞为主；糖及氯化物明显减少，蛋白含量升高。须强调的是临床上表现为脑膜炎时脑脊液检查应是影像学检查之前的选择。

（三）细菌学检查

细菌学检查是确诊的重要手段。应注意标本及时送检、保暖、及时检查。

1. 涂片　皮肤瘀点处的组织液或离心沉淀后的脑脊液做涂片染色。阳性率约60%~80%。瘀点涂片简便易行，应用抗生素早期亦可获得阳性结果，是早期诊断的重要方法。

2. 细菌培养　取瘀斑组织液、血或脑脊液进行培养。应在使用抗菌药物前收集标本。如有脑膜炎奈瑟菌生长，应做药物敏感性试验。

（四）血清免疫学检查

常用对流免疫电泳法、乳胶凝集试验、反向间接血凝试验、ELISA法等进行脑膜炎奈瑟菌抗原检测，主要用于早期诊断，阳性率在90%以上。

（五）其他

脑膜炎奈瑟菌的DNA特异性片段检测、鲎试验等。

【并发症及后遗症】

早期抗菌药物治疗，并发症及后遗症均已极少见。有中耳炎、化脓性关节炎、心内膜炎、心包炎、肺炎、脑积水、硬脑膜下积液、肢端坏死、眼病等，也可有瘫痪、癫痫和精神障碍等。

笔记

【诊断】

(一) 疑似病例

1. 有流脑流行病学史 冬、春季节发病(2~4 月为流行高峰),1 周内有流脑患者密切接触史,或当地有本病发生或流行;既往未接种过流脑菌苗。

2. 临床表现及脑脊液检查符合化脓性脑膜炎的表现。

(二) 临床诊断病例

1. 有流脑流行病学史。

2. 临床表现及脑脊液检查符合化脓性脑膜炎表现,伴有皮肤黏膜瘀点、瘀斑。或虽无化脑表现,但在感染中毒性休克表现的同时伴有迅速增多的皮肤黏膜瘀点、瘀斑。

(三) 确诊病例

在临床诊断病例的基础上,细菌学或流脑特异性血清免疫学检查阳性。

【鉴别诊断】

从国内发表的流脑误诊病例报告来看,流脑误诊为其他疾病的,前 3 位分别为上呼吸道感染、其他原因的败血症、各种原因的紫癜。而其他疾病误诊为流脑的,前 3 位分别为:其他细菌所致的化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎、脑脓肿。还应与流行性乙型脑炎、其他病毒性脑膜炎和脑炎鉴别。

1. 其他细菌引起的化脓性脑膜炎、败血症或感染性休克

(1) 肺炎链球菌感染多见于成年人,大多继发于肺炎、中耳炎和颅脑外伤。

(2) 流感嗜血杆菌感染多见于婴幼儿。

(3) 金黄色葡萄球菌引起的多继发于皮肤感染。

(4) 铜绿假单胞菌脑膜炎常继发于腰穿、麻醉、造影或手术后。

(5) 革兰阴性杆菌感染易发生于颅脑手术后。

此外,上述细菌感染均无明显季节性,以散发为主,无皮肤瘀点、瘀斑。确诊有赖于细菌学检查。

2. 结核性脑膜炎 多有结核病史或密切接触史,起病缓慢,病程较长,有低热、盗汗、消瘦等症状,神经系统症状出现晚,无瘀点、瘀斑,脑脊液以单核细胞为主,蛋白质增加,糖和氯化物减少;脑脊液涂片可检查抗酸染色阳性杆菌。

【预后】

本病普通型如及时诊断,合理治疗则预后良好,多能治愈,并发症和后遗症少见。暴发型病死率较高,其中脑膜脑炎型及混合型预后更差。小于 1 岁的婴幼儿及老年人预后差。如能早期诊断,及时予以综合治疗,病死率可显著下降。

【治疗】

(一) 普通型

1. 病原治疗 一旦高度怀疑流脑,应在 30 分钟内给予抗菌治疗。尽早、足量应用细菌敏感并能透过血脑屏障的抗菌药物。常选用以下抗菌药物:

(1) 青霉素:目前青霉素对脑膜炎球菌仍为一种高度敏感的杀菌药物,国内偶有耐药报道。虽然青霉素不易透过血脑屏障,即使在脑膜炎时也仅为血中的 10%~30%,但加大剂量能在脑脊液中达到治疗有效浓度。成人剂量为 800 万 U,每 8 小时一次。儿童剂量为 20 万 ~40 万 U/kg,分 3 次加入 5% 葡萄糖液内静脉滴注,疗程 5~7 天。

笔记

(2) 头孢菌素：第三代头孢菌素对脑膜炎球菌抗菌活性强，易透过血脑屏障，且毒性低。头孢噻肟钠剂量，成人 2g，儿童 50mg/kg，每 6 小时静脉滴注 1 次；头孢曲松成人 2g，儿童 50~100mg/kg，每 12 小时静脉滴注 1 次。疗程 7 天。

(3) 氯霉素：较易透过血脑屏障，脑脊液浓度为血浓度的 30%~50%，除对脑膜炎球菌有良好的抗菌活性外，对肺炎球菌和流感杆菌也敏感，但需警惕其对骨髓造血功能的抑制，故用于不能使用青霉素的患者。成人剂量为 2~3g，儿童剂量为 50mg/kg，分次加入葡萄糖液内静脉滴注，疗程 5~7 天。

近年来脑膜炎球菌已出现耐药菌株，应引起注意。疑耐药菌存在，应在体温正常后 3~5 天，症状、体征消失，复查脑脊液正常后停药。

2. 一般对症治疗 强调早期诊断，就地住院隔离治疗，密切监护，是本病治疗的基础。做好护理，预防并发症。保证足够液体量、热量及电解质。高热时可用物理降温和药物降温；颅内高压时予 20% 甘露醇 1~2g/kg，快速静脉滴注，根据病情 4~6 小时一次，可重复使用，应用过程中应注意对肾脏的损害。

(二) 暴发型流脑的治疗

1. 休克型治疗

(1) 尽早应用抗菌药物：可联合用药，用法同前。

(2) 迅速纠正休克：①扩充血容量及纠正酸中毒治疗：最初 1 小时内成年人 1000ml，儿童 10~20ml/kg，快速静脉滴注。输注液体为 5% 碳酸氢钠液 5ml/kg 和低分子右旋糖酐液。此后酌情使用晶体液和胶体液，24 小时输入液量 2000~3000ml 之间，儿童为 50~80ml/kg，其中含钠液体应占 1/2 左右，补液量应视具体情况。原则为“先盐后糖、先快后慢”。用 5% 碳酸氢钠液纠正酸中毒。②血管活性药物应用：在扩充血容量和纠正酸中毒基础上，使用血管活性药物。常用药物为莨菪类，首选不良反应较小的山莨菪碱(654-2)，每次 0.3~0.5mg/kg，重者可用 1mg/kg，隔 10~15 分钟静注 1 次，见面色转红，四肢温暖，血压上升后，减少剂量，延长给药时间而逐渐停药。阿托品可替代山莨菪碱。

(3) DIC 的治疗：高度怀疑有 DIC 宜尽早应用肝素，剂量为 0.5~1.0mg/kg，以后可 4~6 小时重复一次。应用肝素时，用凝血时间监测，要求凝血时间维持在正常值的 2.5~3 倍为宜。多数患者应用 1~2 次即可见效而停用。高凝状态纠正后，应输入新鲜血液、血浆及应用维生素 K，以补充被消耗的凝血因子。

(4) 肾上腺皮质激素的使用：适应证为毒血症症状明显的患者。地塞米松，成人每天 10~20mg，儿童 0.2~0.5mg/kg，分 1~2 次静脉滴注。一般不超过 3 天。

(5) 保护重要脏器功能：注意心、肾功能，根据情况对症治疗。

2. 脑膜脑炎型的治疗

(1) 抗菌药物的应用：用法同前。

(2) 防治脑水肿、脑疝：治疗关键是及早发现脑水肿，积极脱水治疗，预防脑疝。可用甘露醇治疗，用法同前，此外还可使用白蛋白、甘油果糖、呋塞米、激素等药物治疗。

(3) 防治呼吸衰竭：在积极治疗脑水肿的同时，保持呼吸道通畅，必要时气管插管，使用呼吸机治疗。

3. 混合型的治疗 此型患者病情复杂严重，应积极治疗休克，又要注重脑水肿的治疗。因此应在积极抗感染治疗的同时，针对具体病情，有所侧重，两者兼顾。

【预防】

(一) 管理传染源

早期发现患者就地隔离治疗，隔离至症状消失后 3 天，一般不少于病后 7 天。密切观察接

笔记

触者，应医学观察7天。

（二）切断传播途径

搞好环境卫生，保持室内通风。流行期间加强卫生宣教，应避免大型集会或集体活动，不要携带婴儿到公共场所，外出应戴口罩。

（三）保护易感人群

疫苗预防以15岁以下儿童为主要对象，新兵入伍及免疫缺陷者均应注射。国内多年来应用脑膜炎球菌A群流脑多糖疫苗，保护率达90%以上。近年由于C群流行，我国已开始接种A+C群流脑多糖疫苗，也有很高的保护率。

药物预防：对密切接触者，除作医学观察外，可用磺胺甲噁唑进行药物预防，剂量均为每天2g，儿童50~100mg/kg，连用3天。另外，头孢曲松、氧氟沙星等也能起到良好的预防作用。

（陈士俊）

参考文献

1. 马亦林，李兰娟．传染病学．第5版．上海：上海科学技术出版社，2011.
2. 彭文伟．现代感染性疾病与传染病学．北京：科学出版社，2000.
3. 卫生部．流行性脑脊髓膜炎诊疗要点．中国疾病预防控制中心，2005.
4. 胡绪敬．流行性脑脊髓膜炎的流行病学监测与预防．中国计划免疫，2001，5：300-303.

第十三节 结 核 病

结核病(tuberculosis)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)引起的一种慢性感染性疾病，以肺结核最常见，主要病变为结核结节、浸润、干酪样变和空洞形成。临床多呈慢性过程，表现为长期低热、咳痰、咯血等。除肺外尚可侵袭浆膜腔、淋巴结、泌尿生殖系统、肠道、肝脏、骨关节和皮肤等多种脏器和组织。

【病原学】

结核分枝杆菌(简称结核杆菌)属放线菌目、分枝杆菌科、分枝杆菌属，包括人型、牛型、鸟型和鼠型等类型。对人致病的主要为人型(标准株H37Rv)，牛型少见。结核杆菌细长而稍弯，两端微钝，约(0.3~0.6)μm×(1~4)μm。无芽胞、无鞭毛、不能活动。该菌严格需氧，呈缓慢分枝生长，一般培养4~6周形成菌落。不易染色，但着色后可抵抗酸性乙醇脱色，故又称为抗酸杆菌(acid-fast bacillus)。对外界抵抗力较强，耐干燥，在干痰中可存活6~8个月；对热、紫外线、乙醇比较敏感；煮沸1分钟、5%~12%甲酚皂(来苏)2~12小时、75%乙醇2分钟均可将其灭活。

结核杆菌菌体含类脂质、蛋白质和多糖类。菌体成分在赋予其抗酸性、多态性和抵抗力强等特性的同时，也和诱导宿主免疫反应及导致结节性病理变化等致病性相关。如索状因子(双分枝菌酸海藻糖脂)能抑制白细胞游走，引起慢性肉芽肿；磷脂能促进单核细胞增生，使吞噬细胞转为类上皮细胞，形成结核结节；蜡质D可激发机体产生迟发型超敏反应；菌体蛋白使机体发生变态反应。

在一些特定的条件下，结核杆菌的形态、致病力、药物敏感性等特性可发生改变，如形成L型细菌、产生耐药菌株等。耐药性为结核杆菌重要的生物学特性，按其产生机制可分为选择性突变耐药、适应性耐药、质粒介导耐药及交叉耐药等类型；从细菌流行病学角度可分为原发耐药

笔记

和继发耐药。耐药的产生主要与基因突变有关，如利福平耐药与 rpoB 基因突变有关，耐异烟肼与 ahpC、inhA、katG 基因突变相关。耐药的发生常由不合理的抗菌治疗引起；此外，药品质量差、患者吸收障碍、治疗依从性差、HIV 感染等也与耐药发生有关。耐药结核病是指结核病患者感染的结核分枝杆菌被体外试验证实对 1 种或多种抗结核药物耐药的现象。耐药结核病一般分为 4 类：①单耐药：结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外证实对 1 种抗结核药物耐药；②多耐药：结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外证实对 1 种以上的抗结核药物耐药，但不包括同时耐异烟肼、利福平；③耐多药（multidrug resistance，MDR）：结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外证实至少同时对异烟肼、利福平耐药；④广泛耐药：结核病患者感染的结核分枝杆菌体外被证实除至少同时对异烟肼、利福平耐药外，还对任何氟喹诺酮类药物产生耐药，以及 3 种二线抗结核注射药物（卷曲霉素、卡那霉素和阿米卡星）中的至少 1 种耐药。

【流行病学】

（一）传染源

传染源是排菌的患者和动物（主要是牛）。排菌的开放性肺结核患者是主要传染源。经正规化疗后，随着痰菌排量减少而传染性降低。

（二）传播途径

以空气传播为主。肺结核患者咳嗽、喷嚏排出的结核杆菌悬浮在飞沫核中播散，健康人吸入可致感染；痰干燥结核杆菌随尘埃吸入也可感染。其他途径如饮用带菌的牛奶经消化道感染、患病孕妇母婴传播及经皮肤伤口感染均少见。

（三）易感人群

普遍易感。婴幼儿、青春后期及老年人发病率较高。社会经济发展水平低下的人群因居住拥挤、营养不良等原因发病率较高。患糖尿病、硅沉着病（矽肺）、恶性肿瘤以及过度劳累、妊娠等易诱发结核病。免疫抑制状态（如器官移植、艾滋病）患者尤其易好发结核病。

（四）流行现状

根据世界卫生组织《2012 年全球结核病报告》，结核病仍然是当今一个主要传染病杀手。其流行的主要特点为：①罹患结核病的人数不断下降，但全球负担仍然很重，在 2011 年有 870 万新发病例；②估计每年有 140 万人死于结核病，包括 50 万名妇女；③尽管非洲和欧洲区尚不能按计划实现到 2015 年将较 1990 年病死率减半的目标，但世界卫生组织所有六个区域的新发病例和病死率均有下降；④在应对耐多药结核病方面的进展一直比较缓慢。从世界情况看，估计患病的患者中只有 1/5 得到诊断。在我国结核病仍是危害我国人民健康和生命的主要传染病，疫情十分严重。据世界卫生组织评估，目前我国结核病年发病人数约为 130 万，占全球发病人数的 14%，位居全球第二位。新中国成立以来我国相继实施了 3 个全国结核病防治十年规划。特别是从 2001 年开始，全面推行了现代结核病控制策略，取得了显著成效，结核病疫情上升势头得到有效遏制。2010 年全国涂阳肺结核患病率降至 66/10 万，比 2000 年下降了 61%，提前实现了联合国千年发展目标确定的结核病控制指标。近年来，我国耐多药肺结核危害日益凸显，每年新发患者人数约 12 万，未来数年内可能出现以耐药菌为主的结核病流行态势。结核菌 /HIV 双重感染患者人数持续增加，防治工作更待加强；中西部地区、农村地区结核病防治形势严峻。

【发病机制与病理解剖】

（一）发病机制

吸入肺泡的结核杆菌可被吞噬细胞吞噬和杀灭。当结核杆菌数量多或毒力强时，因其大量繁殖导致肺泡吞噬细胞溶解、破裂，释放出的结核杆菌可再感染其他吞噬细胞和局部组织。

经吞噬细胞处理的结核杆菌特异性抗原传递给T淋巴细胞使之致敏，机体可产生两种形式的免疫反应，即细胞介导的免疫反应（cell mediated immunity，CMI）和迟发型超敏反应（delay type hypersensitivity，DTH），对结核病的发病、演变及转归起着决定性的作用。

1. 细胞介导免疫反应（CMI） 是机体获得性抗结核免疫力最主要的免疫反应。当致敏的$CD4^+T$细胞再次受到抗原刺激而激活，产生、释放氧化酶和多种细胞因子，如IL-2、IL-6、INF-γ等，与TNF-α共同作用加强对病灶中结核杆菌的杀灭作用。当$CD8^+T$细胞溶解已吞噬结核杆菌和受抗原作用的吞噬细胞时，可导致宿主细胞和组织破坏，并同时伴有结核杆菌的释放与扩散。

2. 迟发型超敏反应（DTH） 是机体再次感染结核杆菌后对细菌及其产物（结核蛋白及脂质D）产生的一种超常免疫反应。结核杆菌注入未受染的豚鼠，10~14天注射局部形成结节、溃疡、淋巴结肿大，周身血行播散而死亡；少量结核杆菌感染豚鼠后3~6周，再注射等量的结核杆菌，2~3天局部迅速形成溃疡，随后较快愈合，无淋巴结肿大与全身播散，豚鼠存活，此即为Koch现象。前者为初次感染；后者为再次感染，局部剧烈反应说明超敏反应参与，但因获得免疫力病灶趋于局限。Koch现象可解释原发型结核和继发型结核的不同发病机制。人体感染结核杆菌后仅5%发病为原发型肺结核；5%的人在免疫力低时发病称为继发型肺结核；90%的人终身不发病。初次感染的结核杆菌潜伏于淋巴结处，或随菌血症到全身脏器潜伏，成为肺外结核发病的来源。

（二）病理改变

1. 基本病变 有渗出、增生和变质三种基本病变，结核结节和干酪性坏死是特征性病变。渗出型病变往往出现在机体免疫力弱、致敏淋巴细胞活性高时，表现为组织充血、水肿，中性粒细胞、淋巴细胞及单核细胞浸润，纤维蛋白渗出等。当结核杆菌数量少而致敏淋巴细胞增多时则形成增生型病变，即结核结节形成。结节中央为朗格汉斯细胞（Langhans cell），周围是类上皮细胞及淋巴细胞、浆细胞。结核性肉芽肿是增生型病变的另一种表现，多见于空洞壁、窦道及干酪坏死灶周围。当病变恶化变质时则表现为干酪性坏死。镜下组织细胞混浊肿胀、胞质脂肪变性、胞核碎裂溶解；肉眼观坏死组织呈黄色乳酪样。三种病变常以某种病变为主，可相互转化、交错存在。

2. 病理演变 渗出型病变组织结构大体完整。机体免疫力提高或经有效化疗后病变可吸收。随着炎性成分吸收，结节性病灶中成纤维细胞和嗜银细胞增生，形成纤维化。轻微干酪型坏死可经过治疗吸收，遗留细小纤维瘢痕。局限的干酪病灶可脱水形成钙化灶。纤维化和钙化是机体免疫力增强、病变静止、愈合的表现。空洞壁可变薄，空洞可逐渐缩小、闭合，遗留瘢痕。空洞久治不愈或严重免疫抑制可引起结核杆菌扩散，包括局部病灶蔓延邻近组织、支气管、淋巴管和血行播散到肺外器官。钙化灶或其他静止期结核杆菌可重新活跃。

【临床表现】

（一）临床类型

根据结核病的发病过程和临床特点，结核病可分为以下5型：

1. 原发型肺结核（Ⅰ型） 为初次感染后发病的肺结核，也称初染结核。包括原发综合征（primary syndrome）及胸内淋巴结结核。肺内原发灶、引流淋巴管炎及肺门淋巴结肿大，三者合称原发综合征。X线可仅显示肺门淋巴结或纵隔淋巴结肿大，称为支气管淋巴结结核。此型多见于儿童，偶尔发生于既往未受感染的成年人。原发灶好发于胸膜下通气良好的肺区（如上叶下部和下叶上部）。临床症状轻微，90%以上患者为自限性。

2. 血行播散型肺结核（Ⅱ型） 多由原发型肺结核发展而来，常见于儿童。在成人，原发感染后潜伏于病灶中的结核杆菌进入血液循环或因肺及其他脏器活动性结核病灶侵袭淋巴道而引起，包括急性、亚急性及慢性血行播散型肺结核三种类型。结核杆菌短期大量入侵引起的急

笔记

性血行播散型肺结核，临床上有严重的急性中毒症状，常伴结核性脑膜炎等肺外结核。少量结核杆菌入侵或机体免疫力较好时，表现为亚急性及慢性血行播散型结核，病变局限于肺部。

3. 继发型肺结核（Ⅲ型） 由初染后体内潜伏病灶中的结核杆菌重新活动和释放而发病，极少数可为外源性再感染所致，是成人肺结核的最常见类型。包括渗出型肺结核、增殖型肺结核、干酪型肺炎、结核球或空洞等表现。因浸润病灶的大小和病变活动程度不同，临床表现差异很大。好发于肺上叶尖后段或下叶尖段。

4. 结核性胸膜炎（Ⅳ型） 是结核杆菌及其代谢产物进入处于高度过敏状态的胸膜引起的炎症。常发生于原发感染后数月，为播散型结核病的一部分。在病情发展的不同阶段有干性胸膜炎、渗出性胸膜炎及结核性脓胸等表现，以结核性渗出性胸膜炎最常见。

5. 肺外结核（Ⅴ型） 是结核杆菌感染了肺部以外的脏器而引起的临床结核病。肺外结核的发病大多发生在肺内初次感染的基础上，后经淋巴或血行途径播散至肺外某个或多个脏器。但其中大多不引发进行性病变，而处于“休眠状态”；当机体发生其他疾病或免疫机制受损时，才会产生活动性病变，引起某个或多个脏器的结核病。如结核性脑膜炎、骨结核、结核性腹膜炎、肠结核以及泌尿生殖系统结核等。

（二）症状与体征

结核病的临床表现多种多样。临床表现与病灶的类型、性质和范围以及机体反应性有关。

1. 全身症状 发热为结核最常见的全身性症状，常提示结核病的活动和进展。临床多数起病缓慢，长期低热，多见于午后或半晚，可伴有疲倦、盗汗、食欲下降、体重减轻等。病变扩展时可出现高热、咳嗽、胸痛或全身衰竭等。可有多关节肿痛、四肢结节性红斑及环形红斑等结核性风湿病表现。

2. 呼吸系统症状 主要表现为：咳嗽、咳痰、咯血和胸痛等。咳嗽是肺结核的常见症状，一般咳嗽轻微、干咳或少量黏液痰，继发细菌感染时痰呈脓性。肺结核患者可有不同程度的咯血。当炎症波及壁层胸膜时，相应胸壁有刺痛，一般并不剧烈，可随呼吸和咳嗽加重。肺实变范围广或干酪性肺炎者有胸部叩诊浊音、支气管呼吸音、细湿啰音等体征。支气管结核可有刺激性呛咳、局限性哮鸣。慢性空洞性肺结核患侧胸廓下陷、肋间变窄、气管和纵隔移位。渗出性胸膜炎常有发热、胸痛、咳嗽等；大量积液者呼吸困难，呼吸运动受限，胸部语颤及呼吸音减弱或消失等。

3. 其他系统表现 淋巴结结核（tuberculosis of lymph nodes）常出现无痛性淋巴结肿大，可坏死液化、破溃、瘘管形成等。结核性心包炎(tuberculous pericarditis)表现为心前区疼痛、呼吸困难、心界扩大、颈静脉怒张等表现。结核性脑膜炎（tuberculous meningitis）多有头痛、呕吐、意识障碍等表现。结核性腹膜炎（tuberculous peritonitis）常有腹腔积液或腹膜粘连，表现为发热、腹痛、腹胀、腹壁揉面感等。肠结核(tuberculosis of intestines)以回盲部多见，表现为消瘦、腹泻与便秘交替、腹部肿块等表现。肾、输尿管及膀胱结核有膀胱刺激征、血尿及脓尿等。肝、脾结核表现为发热、消瘦、贫血、肝脾大等。

【实验室与辅助检查】

（一）一般检查

外周血白细胞计数一般正常，可有血红蛋白降低。在急性进展期白细胞可增多，重症感染时可发生类白血病样血象。血沉可增快，但无特异性。

（二）病原体检查

1. 涂片镜检 痰、尿、胸水、粪便等各种分泌物、排泄物以及淋巴结穿刺吸引物涂片可查到抗酸杆菌，但阳性率低。痰涂片阴性不能排除肺结核，连续检查≥3次，可提高其检出率。

2. 病原菌分离 分离培养法检出率高于涂片镜检法，同时可鉴别非结核分枝杆菌，是诊断

笔记

标准。一般采用改良罗氏（Lowenstein-Jensen）培养基，培养时间4~6周。BACTEC培养检测系统是采用放射技术快速培养，进行药敏试验和菌型鉴定的方法。该法较常规改良罗氏培养法提高初代分离率约10%，检测时间也明显缩短。

3. 特异性核酸检测　核酸探针、PCR及DNA印迹杂交等可测结核杆菌DNA。PCR可测出1~100fg纯化结核杆菌DNA，相当于1~20个结核杆菌。实时定量PCR（real-time PCR）使扩增和检测同步进行，效果较好，但亦有假阳性。基因芯片技术也已用于结核杆菌鉴定、耐药性检测、基因组分析等。

（三）免疫学检测

1. 结核菌素皮肤试验　结核菌素是结核杆菌的特异代谢产物，是鉴定人体是否感染结核杆菌和感染反应程度的一种生物制剂，包括旧结核菌素（old tuberculin，OT）和结核杆菌纯蛋白衍化物（purified protein derivative，PPD）。我国应用的PPD主要有两种，一种是人结核杆菌制成的PPD-C，另一种是卡介苗（Bacillus Calmette-Guérin，BCG）制成的BCG PPD。以PPD 5IU（0.1ml）于前臂皮内注射，72小时后观察注射部位皮肤硬结直径：直径5~9mm为弱阳性；10~19mm为阳性反应，提示结核杆菌感染；成人强阳性（硬结节直径≥20mm或<20mm但有水疱或坏死）提示活动性结核病可能。

2. 血清学诊断　随着对分枝杆菌分子生物学和免疫学研究的深入，酶联免疫吸附试验、斑点免疫渗滤试验、间接荧光法、免疫印迹法和蛋白芯片等方法已应用于临床，检测血清、痰液、胸水等体液中相关抗体。近年来，采用ELISA/ELISPOT（酶联免疫吸附/酶联免疫斑点）方法定量检测全血/外周血单核细胞在结核菌特异性抗原刺激下释放γ-干扰素的水平，用于诊断潜伏性结核分枝杆菌感染以及结核病，即γ-干扰素释放试验（interferon gamma re-lease assay，IGRA）。目前已有两种较为成熟的方法，即Quanti FERON-TB GOLD试验（QFT-G）和T-SPOTTB试验，其对应的方法和试剂盒被美国FDA批准应用于临床。该方法具备灵敏、特异、快速的优点；缺点是操作较复杂，需特殊仪器设备，试剂费用较贵。

（四）影像学检查

影像学检查是诊断肺结核的重要手段，包括X线胸透、胸片、CT等。有助于对病变部位、范围、性质、演变情况和治疗效果作出判断。X线胸片可见斑点状、密度较高、边缘清楚的结节影，或云雾状、密度较淡、边界模糊的渗出灶或环形透光的空洞。CT显示纵隔肺门淋巴结、肺隐蔽区病灶与结节、空洞、钙化、支气管扩张等。

（五）内镜检查

内镜检查包括支气管镜、胸腔镜、电子肠镜、腹腔镜、膀胱镜等，对某些结核病可提供病原学和病理学诊断。

（六）活体组织检查

对不排菌的肺结核以及与外界不相通的脏器结核病，如淋巴结、骨、关节、肝、脾等，可通过活体组织来进行病原学和病理学诊断。

【并发症】

肺结核可并发气胸、脓气胸、支气管扩张、肺不张和肺源性心脏病等；结核性脑膜炎可并发脑疝、癫痫等；结核性心包炎可有心包缩窄、循环障碍等；肠结核可并发肠粘连、肠梗阻及肠出血等；生殖系统结核可并发不孕、不育等。

【诊断】

（一）肺结核的诊断

笔记

肺结核的诊断须结合流行病学资料、临床表现与实验室、影像学辅助检查综合分析，主要的

诊断依据为胸部X线、CT检查以及痰菌检查。出现下列情况应警惕本病的可能：①反复发作或迁延不愈的咳嗽、咳痰，或呼吸道感染正规抗菌治疗3周以上仍无效；②痰中带血或咯血；③长期发热（常为午后低热），可伴盗汗、乏力、体重减轻、月经失调；④肩胛区湿啰音或哮鸣音；⑤结节性红斑、关节疼痛、泡性结膜炎等表现而无免疫性疾病依据；⑥有渗出性胸膜炎、肛瘘或长期淋巴结肿大等病史；⑦密切接触开放性肺结核的婴儿或儿童等。

菌阴肺结核是指三次痰涂片及一次培养阴性的肺结核，其诊断标准为：①典型肺结核临床症状和胸部X线表现；②抗结核治疗有效；③临床可排除其他非结核性肺部疾患；④PPD（5TU）强阳性，血清抗结核抗体阳性；⑤痰结核菌PCR+探针检测呈阳性；⑥肺外组织病理证实结核病变；⑦BALF检出抗酸分枝杆菌；⑧支气管或肺部组织病理证实结核病变。具备①～⑥中3项或⑦～⑧条中任何1项可确诊。诊断肺结核时，并应注明病变范围（左侧、右侧或双侧）、痰菌和初治与复治情况。

根据症状、肺部X线及痰菌综合判断结核病变活动性。下列情况之一为进展期：新发现活动性病变；病变较前恶化、增多；新出现空洞或空洞增大；痰菌阳性。下列三项之一为好转期：病变较前吸收好转；空洞闭合或缩小；痰菌阴转。稳定期依据有：病变无活动性，空洞闭合，痰菌（每月查1次）连续6次阴性，空洞存在则须痰菌连续阴性1年以上。

（二）肺外结核的诊断

肺外结核由于发病的部位不同，会出现不同的症状和体征，且结核分枝杆菌的检出率低，因此，肺外结核的诊断应综合分析临床表现、治疗效果和辅助检查，必要时可通过各种途径的活检，经病理学证实确诊。

各种浆膜腔结核主要结合临床表现、浆液性渗出液化验检查等综合分析作出诊断。结核性脑膜炎根据亚急性或慢性非化脓性脑膜炎等特点综合分析判断。肠结核者胃肠X线及纤维结肠镜检查有助于诊断。骨关节及泌尿生殖系统等结核的诊断主要根据临床表现和影像学检查。淋巴结、肝、脾等结核病依赖于活体组织病理检查确诊。

【鉴别诊断】

结核病临床表现多种多样，易与许多疾病相混淆，临床应结合症状、体征、影像学及实验室资料作全面分析。

（一）肺炎

支原体、细菌性肺炎的胸部X线表现可与肺结核相似。支原体肺炎可在2~3周好转。细菌性肺炎常急起高热、胸痛、肺部大片炎症，须与干酪性肺炎相鉴别。前者痰可培养分离出致病菌，有效抗菌治疗2~3周炎症消失。

（二）肺脓肿

肺结核空洞须与肺脓肿相鉴别，后者起病较急、发热高、脓痰多、血白细胞及中性粒细胞增高、痰细菌培养阳性。空洞型肺结核继发细菌感染应注意与慢性肺脓肿相鉴别。

（三）肺癌

中央型肺癌常有痰中带血、肺门阴影等，与肺门淋巴结结核相似。周围型肺癌呈球形、分叶状块影应与结核球鉴别。肺癌多见于40岁以上男性，有刺激性咳嗽、胸痛及进行性消瘦，无明显毒血症状。胸部影像学、脱落细胞检查、支气管镜与活检有助于鉴别。

（四）支气管扩张

应与慢性纤维空洞型肺结核鉴别。痰查抗酸杆菌阴性、支气管碘油造影或胸部CT检查有助于鉴别。

（五）其他疾病

某些发热性疾病如伤寒、败血症、淋巴瘤等与结核病有诸多相似之处，应注意鉴别诊断。结

笔记

肠癌、克罗恩病等肠道疾病与肠结核相似，肠镜检查有助于鉴别诊断。肝、脾、肾等器官疾病应根据相应临床表现同肺外结核病相鉴别。

【预后】

早期诊断、正规治疗多可痊愈。随着 MDR-TB 的出现以及 AIDS 等免疫力低下疾病的增多，治疗难度加大。

【治疗】

结核病的治疗主要包括抗结核化学药物治疗、对症治疗和手术治疗，其中化疗是治疗和控制疾病、防止传播的主要手段。

(一) 化学药物治疗

1. 化学药物 目前国际上通用的抗结核药物有十余种，WHO 制定的一线药物为异烟肼(INH)、利福平(RFP)、吡嗪酰胺(PZA)、链霉素(SM)、乙胺丁醇(EMB)，其中除乙胺丁醇外均是杀菌药，是治疗的首选。抗结核药物的主要种类、常用剂量及毒副作用见表 4-2。

2. 化疗方案 原则为早期、规则、全程、联合、适量。整个化疗分为强化和巩固两个阶段。具体方案如表 4-2 所示。

表 4-2 常用抗结核药物剂量及不良反应

药 名	每天剂量			间歇疗法		主要不良反应	用 法**
	成人(g)		儿童 (mg/kg)	成人(g)			
	50kg	>50kg		50kg	>50kg		
异烟肼(INH、H)	0.3	0.3	10~15	0.5	0.6	肝毒性	每天 1 次顿服
链霉素(SM、S)	0.75	0.75	15~30	0.75	0.75	听力障碍、眩晕、肾功能障碍、过敏反应	每天 1 次
利福平(RFP、R)	0.45	0.6	10~20	0.6	0.6	肝毒性、胃肠反应、过敏反应	每天 1 次饭前 2 小时顿服
利福喷汀(RFT、L)				0.45*	0.6*	同利福平	每天 1 次，饭前或饭后顿服
吡嗪酰胺(PZA、Z)	1.5	1.5	20~30	2.0	2.0	肝毒性、胃肠反应、过敏反应、高尿酸血症	每天 1 次顿服或分 2~3 次服用
乙胺丁醇(EMB、E)	0.75	1.0	15~25	1.0	1.2	视力障碍、视野缩小	每天 1 次顿服
丙硫异烟胺(PTH、TH)	0.75	1.0	10~20			胃肠反应、口感金属味	每天分 3 次服用
对氨基水杨酸钠(PAS、P)	8.0	8.0	150~250	10	12	肝毒性、胃肠反应、过敏反应	每天分 3 次服用
阿米卡星(AMK)	0.4	0.4	10~20	0.4	0.4	同链霉素	每天 1 次肌内注射
卷曲霉素(CPM)	0.75	0.75		0.75	0.75	同链霉素、电解质紊乱	每天 1 次肌内注射

笔记

续表

药　名	每天剂量			间歇疗法		主要不良反应	用　法 **
	成人(g)		儿童 (mg/kg)	成人(g)			
	50kg	>50kg		50kg	>50kg		
氧氟沙星（OFLX、O）	0.4	0.6				肝肾毒性、胃肠反应、过敏、光敏反应、中枢神经系统反应、肌腱反应	每天 1 次或分 2~3 次
左氧氟沙星（LEVY、V）	0.3	0.3				同氧氟沙星	每天 1 次或分 2~3 次
异烟肼对氨基水杨酸盐（帕星肼、PSNZ）	0.6	0.9				同异烟肼	每天分 2~3 次

注:* 每周 2 次;** 间歇疗法指用药日

(1) 初治:指新发病或抗结核化疗正规疗程未满或不规则化疗未满 1 个月者。方案为:强化期 2 个月 / 巩固期 4 个月。药名前数字表示月数,药名右下方数字表示每周用药次数。常用方案:2S(E)HRZ/4HR;2S(E)HRZ/4H3R3;2S3(E3)H3R3Z3/4H3R3;2S(E)HRZ/4HRE;2RIFATER/4RIFINAH(RIFATER:卫非特,RIFINAH:卫非宁)。初治强化期第 2 个月末痰涂片仍阳性,强化方案延长 1 个月,总疗程 6 个月不变(巩固期缩短 1 个月)。若第 5 个月痰涂片仍阳性,第 6 个月阴性,巩固期延长 2 个月,总疗程 8 个月。粟粒型肺结核(无结核性胸膜炎)上述方案疗程可延长,不采用间歇治疗方案,强化期 3 个月,巩固期为 HR 方案 6~9 个月,总疗程 9~12 个月。痰菌阴性肺结核可在上述方案强化期删除 SM 或 EMB。

(2) 复治:指初治失败、正规足够疗程后痰菌复阳、不规律化疗超过 1 个月及慢性排菌者。复治方案:强化期 3 个月 / 巩固期 5 个月。常用方案为:2SHRZE/1HRZE/5HRE;2SHRZE/1HRZE/5H3R3E3;2S3H3R3Z3E3/1H3R3Z3E3/5H3R3E3。复治应根据药敏试验进行,对上述方案无效的排菌病例可参考 MDR-TB 方案用药。慢性排菌者上述方案多无效,必要时可手术治疗。

(3) MDR-TB 的治疗:耐多药结核病主要来源于复治失败或复发的慢性病例。化疗方案的制订必须以实验室提供的药物敏感试验的结果为基础,或地区耐药监测资料为依据,同时必须了解患者既往的治疗经过和用药状况,才可准确选择二线药,在未获得药敏结果前均以患者的既往用药史或地区耐药资料作为选择药物和确定方案的依据,获得药敏结果后进行调整。

对于耐 INH、RFP 两种或两种以上药物的肺结核主张每天用药,疗程延长至 21 个月。WHO 推荐一线和二线药物可以混合用于治疗 MDR-TB。一线药物中除 INH 和 RFP 已耐药外,仍可根据药敏情况选用。MDR-TB 主要用二线药物治疗,包括:①氨基糖苷类:阿米卡星(AMK)和卷曲霉素(CPM)等;②硫胺类:丙硫异烟胺(PTH)、乙硫异烟胺(1314TH)等;③氟喹诺酮:氧氟沙星(OFLX)和左氧氟沙星;④环丝胺酸:对神经系统损害大,应用范围受限制;⑤对氨基水杨酸钠(PAS):为抑菌药物,可预防其他药物产生耐药性;⑥利福布汀(RBT):耐 RFP 菌株部分对其敏感;⑦异烟肼对氨基水杨酸盐(帕司烟肼),耐 INH 菌株中部分对其敏感。

未获得(或缺乏)药敏试验结果而临床考虑 MDR-TB 时,可使用方案为强化期 AMK(或 CPM)+TH+PZA+OFLX 联合,巩固期 TH+OFLX 联合,强化期至少 3 个月,巩固期至少 18 个月,总疗程超过 21 个月。获得药敏试验结果后,可在上述方案基础上酌情调整,保证 3 种以上敏感药

笔记

物。对病变范围局限。化疗4个月痰菌不阴转，或只对2~3种效果较差的药物敏感，有手术适应证者应手术治疗。

(4) 注意事项：临床治疗方案的制订应注意个体化。肺外结核参照肺结核方案，骨关节结核、结核性脑膜炎等疗程较其延长。化疗时应密切观察治疗反应和病情、痰菌变化。定期复查肝、肾功能，尤其有肝病史或HBV、HCV感染者应根据肝功能情况，适时调整治疗方案。

(5) 药物性肝损害的防治：药物性肝损害是抗结核治疗的常见不良反应，其对人体影响较大，是结核患者终止化疗的最常见原因之一。防治抗结核药物引起的肝损害应注意以下几点：①抗结核化疗前应对患者的肝功能进行评估，常规检查肝功能、HBsAg，结合患者的病情，制订安全、有效的方案。②对可能发生药物性肝损害的高危人群（如慢性病毒性肝炎、酒精性肝炎、脂肪肝、各种原因引起的肝硬化、老年患者、合并用有导致肝脏损害的其他药物等）制订化疗方案时应充分考虑患者肝功能的耐受性，尽量选用肝损害小的药物短程使用。③对既往有明确的抗结核药物肝损害病史的患者，应避免再度给予相同的药物。④抗结核化疗期间应定期监测肝功能。一般用药初期应1~2周检查肝功能，治疗过程中每个月至少复查1次肝功能。若患者出现食欲缺乏、恶心、呕吐、厌油，肝区疼痛、巩膜黄染等症状时，应及时复查肝功能。高危人群应缩短检查周期，加强肝功能监测。⑤一旦药物性肝损害诊断明确，则应根据受损程度作出相应处理。肝功能轻度损伤时可在保肝治疗的基础上适当调整抗结核化疗方案。若患者出现肝功能明显损伤，或伴有持续性恶心、呕吐、黄疸等症状，或肝功能异常伴发热、皮疹、关节炎、嗜酸性粒细胞增多等表现时，应及时停用抗结核药物，并予以积极护肝治疗。

(二) 对症治疗

1. 休息与饮食 中毒症状重者卧床休息，予以进食富含营养及多种维生素的食物。

2. 对症处理 对高热、咯血、胸痛、失眠及盗汗者，给予相应处理。急性粟粒型肺结核合并浆膜渗出伴严重毒血症状，在有效抗结核治疗的同时，肾上腺皮质激素有助于改善症状、促进渗出液吸收，减少粘连。

(三) 手术治疗

手术指征为：经正规抗结核治疗9~12个月，痰菌仍阳性的干酪病灶、厚壁空洞；单侧肺毁损、支气管结核管腔狭窄伴远端不张或肺化脓症；慢性结核性脓胸、支气管胸膜瘘内科治疗无效；反复多量咯血不能控制等。

【预防】

(一) 控制传染源

加强本病防治知识宣传。早发现、早诊断、早治疗痰菌阳性肺结核患者。直接督导下短程化疗（directly observed therapy short course，DOTS）是控制本病的关键。

(二) 切断传播途径

管理好患者的痰液。用2%煤酚皂或1%甲醛（2小时）消毒，污染物阳光暴晒。

(三) 保护易感人群

新生儿出生时接种卡介苗后可获免疫力，但不提倡复种。对儿童、青少年或HIV感染者等有感染结核杆菌好发因素而结核杆菌素试验阳性者，酌情预防用药。如每天INH 300mg，儿童每天5~10mg/kg，1次顿服，疗程6~12个月。疑耐INH结核杆菌感染可用OFLX和EMB（或PAZ）预防。

（宁 琴）

笔记

参考文献

1. 中华医学会结核病学分会. 中国结核病分类法. 中华结核和呼吸杂志,1998,21(12):716.
2. 马亦林,李兰娟. 传染病学. 第5版. 上海:上海科学技术出版社,2011.
3. 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 第四次全国结核病流行病学抽样调查报告. 中华结核和呼吸杂志,2002,25(1):3-7.
4. 全国结核病防治规划2011-2015年. http://www.gov.cn/zwgk/2011-12/06/content_2012869.htm.
5. Global Tuberculosis Report 2012.http://www.who.int/tb/publications/global report/en/index.html.
6. Mazurek G H.Guidelines for using the QuantiFERON2 TB gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection.United States MMWR Recomm.2005 Rep,54:49-55.
7. 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南. 中华结核和呼吸杂志,2001,24(2):70-74.
8. 中华医学会. 临床诊疗指南(结核病分册). 北京:人民卫生出版社,2004.
9. 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2009). 中国防痨杂志,2010,42(4):181-197.

第十四节　人感染猪链球菌病

猪链球菌病是由多种致病性猪链球菌(*Streptococcus suis*)感染引起的一种人畜共患病,主要表现为发热和严重的毒血症状。猪链球菌是猪的一种常见和重要病原体,也是人类动物源性脑膜炎的常见病因,可引起脑膜炎、败血症、心内膜炎、关节炎和肺炎。少部分患者发生链球菌中毒性休克综合征(toxic shock syndrome,TSS),预后较差,病死率极高。

【病原学】

猪链球菌是一种革兰阳性球菌,呈链状排列,无鞭毛,不运动,不形成芽胞,但有荚膜。为兼性厌氧菌,但在无氧时溶血明显,培养最适温度为37℃。菌落细小,直径1~2mm,透明、发亮、光滑、圆形、边缘整齐,在液体培养中呈链状。到目前为止,共有35个血清型(1~34,1/2型),最常见的致病血清型为2型。猪链球菌常污染环境,可在粪、灰尘及水中存活较长时间。该菌在60℃水中可存活10分钟,50℃为2小时。在4℃的动物尸体中可存活6周;0℃时灰尘中的细菌可存活1个月,粪中则为3个月;25℃时在灰尘和粪中则只能存活24小时及8天。苍蝇携带猪链球菌2型至少长达5天,污染食物可长达4天。猪链球菌的主要毒力因子包括荚膜多糖(CPS)、溶菌酶释放蛋白(muramidase-released protein,MRP)、细胞外因子(extracellular factor,EF)以及溶血素(SLY)等。其中溶菌酶释放蛋白及细胞外蛋白因子是猪链球菌2型的两种重要毒力因子。

【流行病学】

该病首先在猪群中暴发流行,随后屠宰者及与处理病、死猪有关者等发病,特别是现代集约型养猪更易流行该病。发病时间相对集中在6~8月的高温季节。人感染猪链球菌的病例早在1968年荷兰和丹麦即有报道,随后瑞典、法国、英国、比利时、意大利、德国、新西兰、加拿大及我

笔记

国等也有病例报道，目前全球已报告有450余例猪链球菌感染病例，主要在北欧和南亚一些养殖和食用猪肉的国家和地区。1998年，我国江苏南通地区发生的猪链球菌疫情，25例患病，其中16例表现为中毒性休克综合征（13例死亡），9例表现为脑膜炎（1例死亡）。据卫生部通报，2005年6~8月，四川省累计报告人感染猪链球菌病例204例，其中死亡38例，治愈出院166例。病例分布在资阳、内江、成都等12个市，37个县，131个乡镇，195个村。

（一）传染源

传染源主要是猪，尤其是病猪和带菌猪是本病的主要传染源，其次是羊、马、鹿、鸟、家禽（如鸭、鸡）等。猪体内猪链球菌的带菌率为20%~40%，在正常情况下不引起疾病。如果细菌产生毒力变异，引起猪发病，病死猪体内的细菌和毒素再传染给人类，引起人发病。到目前为止未发现人作为传染源引起人发病。

（二）传播途径

猪链球菌的自然感染部位是猪的上呼吸道（特别是扁桃体和鼻腔）、生殖道、消化道。

1. 开放性伤口传播 人皮肤或黏膜的创口接触病死猪的血液和体液引起发病，洗切加工处理病/死猪肉引起发病，加工冷冻猪肉也可引起散发病例。

2. 经口传播 主要因吃了未煮熟的病猪肉或内脏而感染，或者是厨具交叉污染，如部分患者因吃了不洁的凉拌病/死猪肉或吃生的猪肉丸子导致感染。

3. 呼吸道传播 在猪与猪之间通过呼吸道和密切接触传播，但还没有证据提示通过猪呼吸道传播人。

（三）人群易感性

猪链球菌在猪中有较高的流行性，在人类不常见，但一旦感染病情往往很严重。人群普遍易感，尤其是屠夫、屠场工人及农民发病率高。其他人群如运输、清理病/死猪的人如司机等也易感染猪链球菌引起发病。屠宰厂工人咽部可以带菌，可表现为健康状态，但具有潜在危险。

【发病机制和病理解剖】

人发病机制目前未完全阐明。关于人感染猪链球菌病的发病机制研究甚少。

猪链球菌病的发生与猪的免疫状态、环境因素、致病菌株的毒力有关。引起脑膜炎、败血症以及关节炎综合征的猪链球菌则需要增加细菌侵袭力的毒力因子，包括荚膜多糖（CPS）、溶菌酶释放蛋白（MRP）、细胞外因子（EF）以及溶血素（SLY）。猪链球菌2型无荚膜突变株和不明血清型（NT）猪链球菌表现出很强的黏附力和侵袭力。研究表明猪链球菌2型能诱导人单核细胞产生肿瘤坏死因子α（TNFα）、IL-1、IL-6、IL-8以及单核细胞趋化蛋白1（MCP-1），这些细胞因子能引起全身性炎性反应。猪链球菌2型的荚膜脂多糖与细菌的黏附和侵袭有关，具有荚膜的菌株能抵抗吞噬，因此荚膜脂多糖在致病机制中起重要作用，导致机体对猪链球菌吞噬作用下降。

猪链球菌从伤口直接感染后，细菌在机体内大量繁殖，产生毒素引起血源性感染，导致败血症及多脏器功能衰竭，此种情况与普通细菌所致败血症类似。当细菌从扁桃体进入血液，被单核细胞吞噬后，通过脉络膜丛到脑脊液内，激发单核细胞或巨噬细胞产生细胞因子和毒素，从而导致血液和脑脊液内的炎性细胞浸润。此外，细胞因子、毒素作用引起细菌性脑膜炎患者血脑屏障（BBB）通透性增加，导致脑水肿发生，使颅内压力增高和脑血流阻断。猪链球菌性肺炎的发病机制可能由于细菌通过呼吸道，大量定居繁殖，产生毒素和各种蛋白酶、溶血毒素等引起细胞溶解，导致上皮细胞屏障的破坏，引起肺部感染，同时有利于病原体侵入血流和在全身播散。

病理变化主要累及全身多个器官。败血症时全身脏器往往会出现充血或出血现象。部分表现为脑膜炎的病猪可见脑脊膜、淋巴结及肺发生充血。脑膜炎最典型的组织病理学特征是中性粒细胞的弥漫性浸润，脑脊膜和脉络丛的纤维蛋白渗出、水肿和炎性细胞浸润。肺脏常呈实质性病变，包括纤维素出血性和间质纤维素性肺炎、纤维素性或化脓性支气管肺炎，肺泡出血，

笔记

小叶间肺气肿以及纤维素化脓性胸膜炎。心脏损害包括纤维蛋白性化脓性心包炎、机械性心瓣膜心内膜炎、出血性心肌炎。组织病理学变化为心肌发生点状或片状弥漫性出血或坏死、纤维蛋白化脓性液化。心包液中常含有嗜酸性粒细胞、少量中性粒细胞、单核细胞及具有大量的纤维蛋白。

【临床表现】

潜伏期为4小时~7天，在屠宰或处理病/死猪后1~2天内或进食病/死猪肉后2~3天，最长7天突起畏寒和发热，多为高热伴全身不适、头痛、身痛、关节痛。部分患者出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻，皮肤出现瘀点、瘀斑，血压下降，脉压缩小，很快出现休克。人感染猪链球菌后，视细菌侵入部位而有不同的临床表现，临床分为四种类型。

(一) 普通型

起病较急，畏寒、发热伴全身不适、厌食、头痛、身痛、肌肉酸痛、腹痛、腹泻，体温多在38℃以上，高则可达40℃，头昏、乏力明显，但患者无休克、昏迷和脑膜炎的表现。

(二) 脑膜炎型或脑膜脑炎型

该型为最常见临床类型。起病急，发热、畏寒、全身不适、乏力、头痛、头昏、恶心、呕吐（常为喷射性呕吐），重者可出现昏迷。患者常在发热后出现明显头痛，伴呕吐和意识障碍，脑膜刺激征阳性。患者常伴口唇疱疹，部分患者发生化脓性关节炎，少数发生葡萄膜炎、眼内炎等。脑炎型患者常伴有听力障碍（30%左右或更高），多数为听力减退，少数患者可失听。部分患者可有周围性面瘫和复视。

(三) 休克型

患者起病很急，常发生于屠宰病/死猪且手部皮肤有破损的人，多在屠宰后1天内发病，快者2~3小时，慢者13~16小时。表现为急起畏寒或寒战、高热，数小时内出现呼吸困难、心慌，部分患者出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻，四肢发冷、面色青灰、口唇发绀、头昏或意识改变、血压下降、脉压缩小、少尿等休克表现（即链球菌中毒性休克综合征，TSS），病情进展快，很快转入多器官衰竭，如呼吸窘迫综合征（ARDS），心力衰竭，弥散性血管内凝血（DIC）和急性肾衰等。部分患者肢体远端皮肤有出血点、瘀点、瘀斑，面部、四肢常见。

该型病情进展迅速，病死率高。个别经抢救成功者多留有不同程度的脏器功能不全的表现。

(四) 混合型

同时具有脑膜炎型和休克型的表现。往往见于休克型经抢救治疗后休克改变，存活到1天以上，出现脑膜炎并同时伴有其他脏器损害的表现。

其他少见的感染类型有感染性心内膜炎、关节炎、肺炎或支气管肺炎等。

【实验室检查】

(一) 血象

多数患者外周血白细胞总数明显增高，一般在$(10\sim30)\times10^9$/L或更高，少数出现类白血病反应，中性粒细胞比例上升、出现中毒颗粒及核左移。但休克患者在初期白细胞可不增高，甚至降低。休克患者血小板下降明显，出血倾象明显者可伴明显贫血。

(二) 病原学检查

感染部位的脓液、瘀点、瘀斑、脑脊液直接涂片检查出革兰阳性球菌有一定参考价值，血、骨髓、脑脊液培养和其他体液培养以及进一步的药敏试验对确诊本病和选择有效的抗菌药物起决定作用，但发病初期使用抗菌药物会影响培养结果。

(三) 血清学检查

猪链球菌2型可用相应的免疫血清进行玻片凝集试验来诊断，由于猪链球菌的生化特征并

笔记

不十分稳定，菌株间往往存在差异，因此应与血清学等方法结合起来。

（四）分子生物学检查

已建立了多种PCR诊断方法，检测猪链球菌特有的毒力基因（cps2A、mrp、gapdh、sly、ef），对诊断猪链球菌2型感染有重要意义。

（五）脑脊液检查

为化脓性脑膜炎的表现，颅内压增高，脑脊液外观混浊，白细胞数明显升高，蛋白增高，糖和氯化物明显降低。

（六）其他

休克型常常引起多器官功能障碍，包括肝、肾功能损害、尿常规及DIC指标等异常。

【诊断】

根据流行病学资料、临床表现和实验室检查可以诊断。

（一）流行病学史

发病前7天内有与病/死猪（羊）接触史，如宰杀、洗切、销售或吃了不洁的凉拌病/死猪肉等。

（二）临床表现

1. 急性起病 畏寒、发热，可伴头痛、头昏、全身不适、乏力、腹痛、腹泻、昏迷等全身中毒症状。

2. 中毒性休克综合征 血压下降，成人收缩压在12kPa（90mmHg）以下，伴有下列两项或两项以上：①肾功能不全；②凝血功能障碍；③肝功能不全；④急性呼吸窘迫综合征；⑤全身瘀点、瘀斑；⑥软组织坏死，筋膜炎，肌炎，坏疽。

3. 脑膜炎 脑膜刺激征阳性，脑脊液化脓性改变。

（三）实验室检查

白细胞计数升高（严重患者发病初期白细胞可以降低或正常），中性粒细胞比例升高。血、其他体液或分泌物培养细菌阳性经形态学、生化反应和PCR法检测猪链球菌特有的毒力基因鉴定猪链球菌。

【鉴别诊断】

与该病鉴别的主要有其他病原菌所致的败血症、脑膜炎。还应与某些病毒感染性疾病鉴别，如肾综合征出血热，夏季发病的脑炎型还应同乙型脑炎鉴别。根据流行病学史、临床表现尤其是病原学鉴别并不困难。

【预后】

早期诊断、及时积极治疗多数可以治愈，但休克型和脑膜/脑炎型病死率高，部分患者留下后遗症。

【治疗】

（一）一般治疗和对症治疗

维持机体内环境的平衡和稳定，包括水、电解质、酸碱、能量平衡；补充维生素，给予新鲜血、血浆和白蛋白等支持治疗。高热时给予物理及药物降温。毒血症状严重者，在足量、有效使用抗生素的基础上可以短期内使用糖皮质激素，成人一般用地塞米松10~20mg/d，或氢化可的松200~300mg/d，可以减轻毒血症，同时有一定抗炎、抗休克和提高重要脏器对缺氧的耐受程度。

休克型患者，在抗菌治疗的基础上应积极抗休克治疗。包括：补充血容量，纠正酸中毒，恰

笔记

当使用血管活性药物，维护重要脏器的功能。对于脑膜脑炎型患者应尽早使用有效抗菌药物，及时发现颅内高压，给予脱水治疗，减轻脑水肿及预防脑疝，可用 20% 的甘露醇 1~2g/kg，隔 4~6 小时 1 次。对于此两型重症患者，应及时使用糖皮质激素。

（二）病原治疗

猪链球菌对大多数的抗菌药物敏感，但不同地区的菌株敏感性有差异。临床疑诊时，一旦作了细菌培养就应经验选择有效抗菌药物进行治疗，随后再根据药物敏感性试验调整。目前抗菌效果好的抗菌药物主要有青霉素 G，氨苄西林，氯霉素，第三、四代头孢菌素如头孢噻肟、头孢曲松钠、头孢他啶及新一代氟喹诺酮类抗生素。最好静脉给药，治疗脑膜炎时尤其应注意药物在脑脊液中是否能够达到有效的杀菌浓度。

普通型：青霉素 1600 万 IU/d，或头孢噻肟钠 4~6g/d，头孢曲松 4g/d，分 2~3 次 / 天，疗程 10~14 天。脑膜炎型、休克型和混合型：青霉素 2000 万 ~2400 万 IU/d，头孢噻肟钠 6g/d，头孢曲松 4g/d，分 3~4 次 / 天，疗程 18~24 天。

【预防】

（一）管理传染源

人感染猪链球菌病是一种人畜共患疾病，掌握猪链球菌的流行病学资料，对防治有积极的作用，坚持早发现、早报告、早诊断、早隔离、早治疗。有效的预防措施是不宰杀和食用病 / 死猪肉，对病 / 死猪应作焚烧后深埋处理，也是防止自然灾害后发生疫情最有效的措施。

（二）切断传播途径

提倡在处理猪肉或猪肉加工过程中戴手套以预防猪链球菌感染，对疫点和疫区做好消毒工作。对猪舍和病家的地面、墙壁、门窗、门拉手等，可用含 1% 有效氯的消毒液或 0.5% 过氧乙酸喷洒或擦拭消毒，对病 / 死猪家庭的环境应进行严格消毒处理。加工菜品时生熟菜板应该分开使用，以免污染食品。

（三）保护易感人群

对猪链球菌病进行宣传教育，使生猪宰杀和加工人员认识到接触病、死猪的危害，并做好自身防护。由于目前尚无有效的疫苗，因此尚不能对人进行免疫预防。

（周　智）

参考文献

1. 甘孟候，杨汉春．中国猪病学．北京：中国农业出版社，2005.

2. 杨绍基，任红．传染病学．第 7 版．北京：人民卫生出版社，2008.

3. Nahuel Fittipaldi.Virulence factors involved in the pathogenesis of the infection caused by the swine pathogen and zoonotic agent Streptococcus suis.Future Microbiol，2012，7（2）：259-279.

第十五节　败　血　症

败血症（septicemia）是指病原微生物侵入血液循环并生长繁殖，产生大量毒素和代谢产物引起严重毒血症症状的全身感染综合征。若病原微生物进入血液循环后迅速被人体免疫功能所清除，未引起明显毒血症的即称为菌血症（bacteremia）。败血症也是全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）的重要组成部分。SIRS 是由于严重的临床损伤

笔记

性发病改变而导致的全身性炎症反应，原因有感染和非感染两大类。病原菌感染后，由于炎症介质激活与释放而引起寒战、发热、严重毒血症状、皮疹瘀点、肝脾肿大和白细胞数增高等系统性的临床表现。细菌栓子随血流栓塞可出现迁徙性炎症，全身多处脓肿形成称为脓毒血症（pyemia）。当败血症导致组织灌流不足或器官功能障碍，引起感染性休克或一个以上器官衰竭者称为严重败血症（severe sepsis）。严重败血症可发生 ARDS、DIC 和多器官功能障碍（MODS）等并发症。

病原微生物入侵血液循环引起血流感染（bloodstream infections，BSI）是导致败血症的重要过程，血流感染可以继发于身体特定部位的感染灶，当未发现明确感染灶时也可认为是原发感染。同其他感染一样，血流感染也可以划分为社区获得性血流感染（community-acquired BSI）与医院内血流感染（nosocomial BSI）。由血管内导管置入引起的导管相关性血流感染（catheter related bloodstream infection，CRBI）是主要的医院内血流感染。

引起败血症的病原微生物通常是细菌，或真菌、分枝杆菌等，支原体、衣原体、病毒等感染也可有败血症过程。在某些传染病病程中也可有败血症期或型，但不包括在败血症之内，因已习用其病名，如鼠疫、炭疽、伤寒、钩端螺旋体病等。

【病原学】

（一）革兰阳性球菌

主要是葡萄球菌、肠球菌和链球菌。最常见的是金黄色葡萄球菌（简称金葡菌），尤其是耐甲氧西林金黄葡菌（MRSA），耐药凝固酶阴性葡萄球菌（MRCNS）等，肺炎链球菌可引起免疫缺陷者及老年人发生败血症，B 组溶血性链球菌可引起婴幼儿败血症。近年来，耐青霉素的肺炎球菌（PRSP）、肠球菌属细菌败血症的报道呈逐年增高趋势。

（二）革兰阴性杆菌

常见的是肠杆菌科细菌，如埃希菌属、肠杆菌属、克雷伯菌属；流感嗜血杆菌；非发酵革兰阴性菌，如假单胞菌属、不动杆菌属、嗜麦芽窄食单胞菌、洋葱伯克霍德菌、产碱杆菌属等。近年产超广谱 β 内酰胺酶（ESBLs）的肺炎克雷伯菌，多重耐药（MDR）或泛耐药（PDR）或极端耐药（extremely drug resistance，XDR）的铜绿假单胞菌、产气杆菌、阴沟肠杆菌、溶血 / 鲍曼不动杆菌等所致败血症有增多趋势，也有嗜麦芽窄食单胞菌、气单胞菌（*Aeromonas*）败血症病例报道。

（三）厌氧菌

占败血症的 5%~7%，主要为脆弱类杆菌、梭状芽胞杆菌属，其次为消化链球菌及产气荚膜杆菌等。

（四）真菌

白色假丝酵母菌占绝大多数，热带假丝酵母菌、毛霉菌等也可引起败血症。肝、肾等器官移植后及肿瘤患者可发生曲霉或马尔尼非青霉菌（*Penicillium marneffei*）败血症。

（五）其他细菌

单核细胞增多性李斯特菌、聚团肠杆菌及腐生葡萄球菌等致病力低的细菌所致败血症也有报道。在艾滋病或免疫抑制剂长期使用时，偶可发生分枝杆菌败血症。

近年来，需氧菌与厌氧菌、革兰阴性菌与革兰阳性菌以及细菌与真菌等多种病原菌混合感染病例逐渐增加。在同一血标本或 3 天内从同一患者不同血标本培养分离出两种或两种以上致病菌称为复数菌败血症。致病菌种类因不同年龄、性别、感染病灶、原发疾病及免疫功能状态等有所差异。

【发病机制与病理解剖】

（一）发病机制

笔记

病原菌从不同途径进入血液循环后是否引起败血症，取决于人体的免疫功能和细菌种类、

数量及其毒力等多种因素。

1. 人体因素　机体免疫功能缺陷或下降是败血症的重要诱因。健康者病原菌入侵血流后，常表现为短暂菌血症，细菌可被防御系统迅速消灭，不出现明显症状。当防御功能缺陷或降低时，包括局部或全身屏障功能丧失等均易诱发败血症。皮肤外伤、黏膜屏障结构破坏是革兰阳性细菌败血症的主要诱因。各种原因引起的中性粒细胞缺乏，尤其中性粒细胞低于 $0.5\times10^9/L$ 时败血症发生率明显增高，常见于急性白血病、骨髓移植、肿瘤接受化疗后等患者。细胞毒药物、放射治疗、广谱抗菌药物、肾上腺皮质激素及免疫抑制剂的广泛应用；重要器官大手术；气管插管、气管切开、人工呼吸机的应用；静脉导管，保留尿管；内镜检查、插管造影、内引流管安置等均可使局部机械防御屏障或全身防御功能破坏，利于病原菌入侵。严重外伤、烧伤、糖尿病、结缔组织病、肝硬化、尿毒症、慢性肺部疾病等也是败血症的诱因。同时存在两种或两种以上诱因，发生败血症的危险性明显增加。

静脉导管或内引流装置引起葡萄球菌败血症在医院感染败血症中占重要地位，留置 72 小时以上即可发生静脉炎，进而诱发导管相关性败血症（catherter-related bacteriemia，CRB）；留置静脉导管和使用呼吸机可诱发革兰阴性杆菌败血症；留置导尿管可诱发大肠埃希菌、铜绿假单胞菌败血症。长期使用免疫抑制剂、广谱抗菌药物等可诱发真菌败血症。

2. 病原菌因素　革兰阳性菌生长过程中可分泌针对机体靶细胞毒性作用的蛋白质，如外毒素。金葡菌可产生释放多种酶和外毒素，其中起主要致病作用的有血浆凝固酶、α-溶血素、杀白细胞素、肠毒素（A、B、C、D、E，以 A 型多见）、剥脱性毒素、红疹毒素等，可导致严重毒血症状。肠毒素 F 与中毒性休克综合征（TSS）的发生有关。革兰阴性杆菌产生的内毒素能损伤心肌和血管内皮细胞，激活补体和激肽系统、凝血与纤溶系统、交感 - 肾上腺皮质系统、ACTH/ 内啡肽系统等，并可激活各种血细胞和内皮细胞。产生 TNF-α、IL-1、IL-6、IL-8 等多种细胞因子，以及炎症介质、心血管调节肽等，导致微循环障碍、感染性休克、DIC 或 MOF。铜绿假单胞菌可产生多种致病物质，如蛋白酶、磷脂酶 C 及外毒素 A 等，外毒素 A 是一种很强的蛋白合成抑制物，可导致组织坏死；外毒素 A 与弹性蛋白酶同时存在时其毒力明显增强。肺炎球菌致病主要依赖其荚膜抗吞噬作用，也可与其产生的溶血素和神经氨酸酶有关。肺炎克雷伯菌等也有荚膜，有拮抗吞噬和体液中杀菌物质的作用。

（二）病理改变

病原菌毒素可引起全身组织和细胞变性，出现水肿、脂肪变性和坏死。毛细血管损伤造成皮肤和黏膜瘀点、瘀斑及皮疹。细菌随血流至全身引起的迁徙性脓肿，多见于肺、肝、肾、脾、骨及皮下组织等。可并发心内膜炎、脑膜炎、骨髓炎等。单核 - 吞噬细胞增生活跃，肝、脾均可肿大。

【临床表现】

（一）败血症共同表现

1. 毒血症状　常有寒战，高热，多为弛张热或间歇热型，少数为稽留热、不规则热或双峰热，伴全身不适、头痛、肌肉及关节疼痛、软弱无力，脉搏、呼吸加快。可有恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻等胃肠道症状。严重败血症可出现中毒性脑病、中毒性心肌炎、肠麻痹、感染性休克及 DIC 等。

2. 皮疹　以瘀点最常见，多分布于躯干、四肢、口腔黏膜及眼结膜等处，数量少。也可为荨麻疹、猩红热样皮疹、脓疱疹、烫伤样皮疹、瘀斑等，瘀斑可融合成片，以球菌所致多见。坏死性皮疹可见于铜绿假单胞菌败血症。

3. 关节损害　多见于革兰阳性球菌和产碱杆菌败血症，主要表现为膝关节等大关节红肿、疼痛、活动受限，少数有关节腔积液或积脓。

4. 肝脾肿大　常仅为轻度肿大，并发中毒性肝炎或肝脓肿时肝脏可显著肿大，伴压痛，也可有黄疸。

笔记

5. 原发病灶　常见的原发病灶为毛囊炎、痈或脓肿等，皮肤烧伤，压疮，呼吸道、泌尿道、胆道、消化道、生殖系统感染，开放性创伤感染等。

6. 迁徙性病灶　多见于病程较长的革兰阳性球菌和厌氧菌败血症。自第 2 周起，可不断出现转移性脓肿。常见转移性病灶有皮下(腰背、四肢的皮下及深部软组织）脓肿、肺脓肿、骨髓炎、关节炎及心包炎等。少数可发生急性或亚急性感染性心内膜炎。

（二）常见败血症临床特点

1. 革兰阳性细菌败血症　以金葡菌败血症为代表，多见于严重痈、急性蜂窝织炎、骨与关节化脓症以及大面积烧伤时。主要表现为发病急、寒战、高热，呈弛张热或稽留热型；多形性皮疹、脓点常见，也可有脓疱疹；约 1/4 病例伴大关节红肿疼痛；迁徙性病灶常见于腰背、四肢、肺脓肿及肺部炎症，以及肝脓肿、骨髓炎等；有心脏瓣膜病或其他基础病的老年人和静脉药瘾者易并发心内膜炎；感染性休克较少见。耐甲氧西林金葡菌败血症多发生于免疫缺陷患者，病情严重。

2. 革兰阴性杆菌败血症　患者病前一般情况常较差，多有严重原发疾病，或伴有影响免疫功能的药物干预。致病菌常为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌等。原发感染包括肺部炎症、泌尿道感染、腹膜炎及胆道感染等。中毒症状明显，可出现心动过速、血管阻力下降、心射血分数降低、管壁通透性增加而发生感染性休克。休克发生率高、发生早、持续时间长；临床常以寒战开始，间歇发热，可体温不升或低于正常。

3. 厌氧菌败血症　厌氧菌入侵途径以胃肠道及女性生殖道为主，其次为压疮溃疡与坏疽。常表现为发热，体温高于 38℃；约 30% 可发生感染性休克或 DIC；可出现黄疸、脓毒性血栓性静脉炎及转移性化脓病灶。病情轻重不一，可以毒血症状甚轻，未经治疗亦可暂时好转；重者可呈暴发性，部分出现溶血或 MOF 等。

4. 真菌败血症　多见于老年、体弱、久病者。致病真菌以白色假丝酵母菌及热带假丝酵母菌等为主。常累及肺、脾、心内膜等。临床表现与革兰阴性细菌败血症相似，病情严重，可有寒战、发热、出汗、肝脾肿大等。偶可仅为低热，甚至不发热，毒血症被合并细菌感染所掩盖，有的病例死后才被确诊。病死率达 20%~40%。

（三）特殊类型败血症

1. 老年人败血症　机体免疫功能差，局部感染后容易扩散发生败血症。肺部感染后发生败血症者较多，由压疮侵入者常见。致病菌以大肠埃希菌、克雷伯杆菌等革兰阴性菌以及厌氧菌为主。病程中容易并发心内膜炎。可因心、肺、脑、肾等重要器官功能障碍而死亡。

2. 新生儿败血症　常与免疫功能有关。皮肤、黏膜柔嫩，易受伤感染并扩散；单核细胞和白细胞吞噬功能差，血清免疫球蛋白和补体水平低，易发生败血症。多由母亲产道感染，吸入感染羊水或脐带、皮肤等感染而入侵，病原菌以大肠埃希菌、B 组溶血性链球菌为主。常表现为食欲减退、呕吐、腹胀、精神委靡、呼吸困难、黄疸、惊厥等。部分有发热，新生儿血脑屏障功能不健全，易并发颅内感染。

3. 烧伤败血症　大面积烧伤后常发生败血症，早期多为单一细菌感染，晚期常为多种细菌混合感染，也可为真菌所致。多发生于烧伤后 2 周，也可发生于烧伤后 36 小时，创面肉芽肿形成后败血症发生机会减少。常见致病菌为金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌或变形杆菌。临床表现较一般败血症为重，可为过高热(>42℃）或低体温，多为弛张热，心动过速明显，可发生中毒性心肌炎、中毒性肝炎及休克等。常出现麻痹性肠梗阻或意识障碍。

4. 医院感染败血症　也称医院血流感染(NBI)，占败血症的 30%~50%。多有严重基础疾病，或曾接受过胸腔、心脏、腹部、盆腔等较大手术治疗或介入性检查操作，或长期应用免疫抑制剂或广谱抗生素等。病原菌以大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、克雷伯杆菌、不动杆菌等革兰阴性耐药菌为主，革兰阳性球菌中 MRSA、MRCNS 较多见，真菌（尤其白色假丝酵母菌）引起者逐年增加。临床表现常因基础疾病症状掩盖而不典型，可发热或低温、寒战，白细胞增高或正常。病情危重、

笔记

预后差,包括医院金葡菌血流感染在内均有较高的病死率。

中性粒细胞缺乏时发生败血症不少见,致病菌以耐药葡萄球菌、铜绿假单胞菌和其他革兰阴性菌为主,原发病灶为肺炎、齿龈炎、肛周炎等,由于炎症反应差,凡是体温超过 38℃就应做血培养,并及时给予抗菌药治疗。输液引起的败血症与液体污染和导管置留有关。液体污染以肺炎克雷伯菌和聚团肠杆菌多见,高营养液中白色假丝酵母菌等真菌易于生长,全血污染多为耐药大肠埃希菌、铜绿假单胞菌。

【实验室检查】

(一) 一般检查

血白细胞增高,多为 $(10\sim30)\times10^9/L$,中性粒细胞增高,可有明显核左移及细胞内中毒颗粒。免疫反应差及少数革兰阴性菌败血症白细胞数可正常或降低,但中性粒细胞数增高。并发 DIC 时血小板减少。病程长者可有贫血。尿中可见蛋白或少量管型。

(二) 病原学检查

1. 血培养　在抗菌药物应用前、寒战、高热时采血,不同部位采血,多次送检、每次采血量 5~10ml,可以提高培养阳性率。尽可能同时作需氧菌、厌氧菌和真菌培养。已用抗菌药物者宜在培养基中加入硫酸镁、β- 内酰胺酶或对氨苯甲酸等,以破坏某些抗菌药物,或采用血块培养法。

2. 骨髓培养　骨髓中细菌较多,受抗菌药物影响较小,骨髓培养阳性率高于血培养。因此,可以骨髓培养代替血培养或血培养加骨髓培养以提高阳性率。

3. 体液培养　脓液、胸水、腹水、脑脊液或瘀点挤液涂片或培养也有检出病原菌的机会。

分离病原菌后作药物敏感试验指导选用抗菌药物。必要时测定最低抑菌浓度(MIC)、最低杀菌浓度(MBC)或血清杀菌试验有重要参考意义。疑 L 型细菌败血症者宜做高渗盐水培养。

对生长缓慢的细菌或真菌可进行抗原抗体检测。采用气相色谱法、离子色谱法等技术在 1 小时内测定标本中病原菌代谢产物,有助于真菌和厌氧菌定性诊断。血清真菌细胞壁成分 1,3-β-D 葡聚糖(glucan,G)检测(G 试验)有助于真菌败血症的诊断。免疫荧光法可快速、敏感地鉴定厌氧菌;免疫酶标组化可快速鉴定产氧荚膜杆菌。基因芯片根据病原菌 16SrRNA 保守区设计探针可高通量快速检测标本中的微生物。PCR 检测细菌 DNA 对外伤或烧伤后败血症的病原诊断有参考意义。

(三) 其他检查

血清降钙素原(PCT)测定对败血症早期诊断有参考意义。鲎试验(limulus lysate test,LLT)阳性可提示血清中存在内毒素,有助于革兰阴性杆菌败血症的诊断。病程中如出现心、肝、肾等器官损害,发生感染性休克、DIC 时应作相关检查。骨髓炎或化脓性关节炎多在发病 2 周后 X 线检查可发现相应病变。

【并发症】

败血症可并发肾功能衰竭、中毒性心肌炎、中毒性脑病、肝脏损害、肠麻痹或 ARDS。革兰阳性细菌败血症可并发多处脓肿及化脓性脑膜炎、心包炎、心内膜炎等。革兰阴性杆菌败血症可并发感染性休克及 DIC。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断依据

急性高热患者白细胞及中性粒细胞明显增高,不限于某一系统感染时应考虑败血症的可能。新近出现的皮肤、黏膜感染或创伤,有挤压疮疖史,局部症状加重伴高热、寒战及全身中毒

笔记

症状者；或尿路、胆道、呼吸道感染及局部感染，经有效抗菌药物治疗不能控制者；或急性高热、寒战，而化脓性关节炎、骨髓炎、软组织脓肿、皮肤脓点疑为迁徙病灶者；或有严重基础疾病、静脉或动脉放置器械或导管而出现发热（T>38℃）或低体温，低血压（收缩压 <90mmHg）或少尿（< 每小时 20ml），原有疾病或其他原因不能解释者，均应疑诊败血症。血培养和（或）骨髓培养阳性是确诊的依据。

（二）鉴别诊断

败血症临床表现复杂，演变规律可以不典型，应注意与下列疾病进行鉴别：

1. 成人 Still 病　为变态反应性疾病，主要表现是发热、皮疹、关节痛、咽痛、淋巴结及肝脾肿大，白细胞和中性粒细胞增高，极易与败血症混淆。与败血症不同之处为：①高热，病程可达数周或数月，但无明显毒血症状，且可有缓解期；②皮疹短暂，反复出现；③多次血及骨髓培养均无细菌生长；④抗菌药物正规治疗无效，而肾上腺皮质激素或非甾体类药物如吲哚美辛（消炎痛）可使症状缓解。

2. 伤寒　发热、脾肿大、白细胞数不高等与某些革兰阴性杆菌败血症相似。但伤寒多无寒战，常有相对缓脉、反应迟钝、表情淡漠、嗜酸性粒细胞减少等。确诊有待于病原菌分离。

3. 粟粒型结核病　败血症伴明显呼吸道症状时，应与粟粒型结核相鉴别。粟粒型结核病常有结核病史或家族史，毒血症状不重，高热不规则、盗汗、潮热、咳嗽等。胸片可见均匀分布的粟粒状病灶，但早期常阴性，重复照胸片可获阳性结果。

4. 其他　酌情与病毒感染、风湿病、系统性红斑狼疮（SLE）及淋巴瘤等疾病相鉴别。

【预后】

预后因病前免疫状态、病原菌种类、有无并发症而异。病死率为 30%~40%，肺炎链球菌、溶血性链球菌败血症预后较好，肠球菌败血症病死率为 15%~35%，革兰阴性杆菌败血症病死率约 40%，医院感染败血症、真菌败血症、铜绿假单胞菌败血症病死率为 40%~80%。年龄过大过小、在血液病、肿瘤等基础上发生的败血症，以及并发昏迷、休克、心内膜炎、DIC 等者预后极差。

【治疗】

（一）病原治疗

1. 病原治疗原则　败血症病原治疗应个体化，重视药代动力学、药效学，以确保安全有效。根据药物敏感试验选择抗菌药物。在未获得病原学资料前可行经验性抗菌治疗，严重病例采用降阶梯治疗。

经验性治疗是根据患者年龄、原发疾病性质、免疫状态、可能的入侵途径等推测病原菌选用抗菌药物。原发感染在肺部多为肺炎链球菌或流感杆菌等所致，可选用青霉素或半合成青霉素或第一代头孢菌素等；原发感染在膈肌以下多为革兰阴性细菌所致，可选用第三代头孢菌素等 β 内酰胺类（或加氨基苷类）抗菌药物；免疫力低下者败血症多为革兰阴性细菌所致，可采用第三代头孢菌素或广谱碳青霉烯类抗生素（broad-spectrum carbopenem）治疗。

降阶梯治疗适用于危及生命的严重病例，以迅速控制病原菌。对细菌学未明的严重败血症应经验性应用疗效好的抗菌药物，获得致病菌后根据药物敏感试验调整方案，或临床症状改善后改用窄谱抗菌药物。

联合用药是希望获得“相加”或“协同”作用，增强疗效。但也可导致菌群失调而增加治疗困难。败血症早期或病原菌未明前可两种抗生素联合应用，病情好转后单一抗菌药物可达到有效治疗时，避免不必要的联合应用。

2. 常见败血症的病原治疗

（1）革兰阳性球菌败血症：社区获得革兰阳性菌败血症多为不产青霉素酶的金葡菌或 A 组

笔记

溶血性链球菌所致,可选用普通青霉素或半合成青霉素苯唑西林等,或第一代头孢菌素如头孢噻吩或头孢唑林。B组溶血性链球菌败血症宜选用第一代头孢菌素,或与氨基糖苷类抗菌药物联合。医院感染葡萄球菌败血症90%以上为MRSA所致,多数凝固酶阴性葡萄球菌呈多重耐药性,因此金葡菌败血症可选用多肽类抗菌药物如万古霉素(vancomycin)或替考拉宁(teicoplanin,壁霉素),或噁唑烷酮类药物利奈唑胺(linezolid),或与利福霉素类抗菌药物利福平联合应用。肠球菌败血症可用半合成青霉素类氨苄西林联合氨基糖苷类,或多肽类万古霉素,或半合成青霉素类与链阳菌素(streptogramins)联合。

(2) 革兰阴性细菌败血症:多数革兰阴性菌耐药性突出,应以第三代头孢菌素为主,或与氨基糖苷类联合治疗、参考方案:①大肠埃希菌、克雷伯菌、肠杆菌败血症可用第三代头孢菌素类如头孢噻肟、头孢曲松或第四代头孢菌素如头孢吡肟;②铜绿假单胞菌败血症可用第三代头孢菌素类如头孢哌铜或头孢他啶,或碳青霉烯类药物如亚胺培南/西司他丁或美罗培南或比阿培南(biapenem),或氟喹诺酮类药物环丙沙星等;③不动杆菌败血症可选用氨基糖苷类如阿米卡星加第三代头孢菌素类,或酶抑制剂如氨苄西林/舒巴坦加氨基糖苷类如妥布霉素,或头孢哌酮/舒巴坦或多肽类药物如多黏菌素。"超级细菌(super-bug)"即产金属β-内酰胺酶-1(NDM-1)细菌败血症可用米诺环素衍生物如替加环素,或多肽类药物多黏菌素,或磷霉素类联合氨基糖苷类如异帕米星(isepamicin)或阿贝卡星(arbekacin)等。

(3) 厌氧菌败血症:可用化学合成类药物如替硝唑或奥硝唑。半合成头霉素类头孢西丁、头孢替坦及碳青霉烯类药物亚胺培南对常见脆弱杆菌属均敏感。因需氧菌常与兼性厌氧菌混合感染,故应同时对需氧菌进行有效抗菌治疗。

(4) 真菌败血症:可选用三唑类如氟康唑(FCZ)、伊曲康唑(ICZ)、伏立康唑,或多烯类如两性霉素B,或棘白菌素类如卡泊芬净(caspofungin)等。两性霉素B抗真菌作用强,但毒性反应大,必要时可用两性霉素脂质体。

3. 剂量与疗程 败血症用抗菌药物的剂量(按体重或体表面积计算)可达治疗量的高限。疗程为2周左右,如有原发或转移性感染病灶者适当延长,一般用至体温正常及感染症状、体征消失后5~10天。合并感染性心内膜炎者疗程为4~6周。

(二) 祛除感染病灶

脓肿应切开引脓,胸腔、腹腔或心包腔等脓液应酌情穿刺抽脓,或手术引流。胆道或泌尿道梗阻者应手术治疗。导管相关性败血症,应及早去除或更换导管等。

(三) 其他治疗

酌情物理降温。感染性休克者扩容、纠酸、血管活性药物或肾上腺皮质激素治疗。维护心、脑、肾、肺等重要器官功能。补充多种维生素。维持水、电解质、酸碱、能量和氮平衡。严重败血症酌情输入新鲜血浆、血或白蛋白等。医院感染败血症应积极治疗原发基础病,器官移植后或免疫抑制者败血症应酌情减量或停用免疫抑制剂。抗内毒素抗体、抗TNF-α单克隆抗体、血清免疫球蛋白以及血浆交换等疗效均有待进一步评价。

【预防】

避免外伤,创伤者及时消毒处理;积极治疗局部感染;避免挤压疖疮等皮肤感染;减少血管内装置和监护装置使用时间和频率;静脉插管及时更换,注意长期留置导管的操作和保护;合理应用广谱抗菌药物、肾上腺糖皮质激素和免疫抑制剂,并密切观察口腔、消化道、呼吸道及泌尿道等处有无真菌感染;对粒细胞缺乏、免疫缺陷患者严格消毒,必要时可预防性服抗菌药物;隔离治疗耐药菌感染者;掌握创伤性诊治适应证;严格无菌操作,接触患者前后洗手,使用一次性医疗用品等,对预防败血症均有重要意义。

(唐 红)

笔记

参考文献

1. 杨绍基，任红．传染病学．第7版．北京：人民卫生出版社，2008.

2. 朱德妹.2010年上海地区细菌耐药性监测．中国感染与化疗杂志，2011，11(6)：436-445.

3. 马亦林，李兰娟．传染病学．第5版．上海：上海科学技术出版社，2011.

4. Befort P.Ecthyma gangrenosum and pseudomonas aeruginosa septicemia in intensive care unit.Ann Fr Anesth Reanim，2011，30(1)：80-82.

5. Morinaga Y.Clinical characteristics of seven patients with aeromonas septicemia in a Japanese hospital.Tohoku J Exp Med，2011，225(2)：81-84.

6. Chen R.Nosocomial bloodstream infection in patients caused by staphylococcus aureus：drug susceptibility，outcome，and risk factors for hospital mortality.Chin Med J(Engl)，2012，125(2)：226-229.

7. Telang NV.Fulminating septicemia due to persistent pan-resistant community-acquired metallo-beta-lactamase(IMP-1)-positive acinetobacter baumannii.Indian J Pathol Microbiol，2011，54(1)：180-182.

8. Tran NK.Multiplex polymerase chain reaction pathogen detection in patients with suspected septicemia after trauma，emergency，and burn surgery.Surgery，2012，151(3)：456-463.

笔记

第五章　深部真菌病

第一节　新型隐球菌病

新型隐球菌病（cryptococcosis neoformans）是由新型隐球菌（*Cryptococcus neoformans*）引起的一种深部真菌病，可累及脑膜、肺、皮肤、骨骼系统和血液等器官和部位。在高效抗反转录病毒（highly active antiretroviral therapy，HAART）治疗之前，5%~10%的艾滋病患者并发新型隐球菌病，高危指标为CD4细胞少于$0.05 \times 10^9/L$，其临床特点为急性起病，容易播散至多个器官，病情进行性恶化。隐球菌性脑膜炎为最常见的临床类型，其临床特点为慢性或亚急性起病，剧烈头痛，脑膜刺激征阳性，脑脊液的压力明显升高，呈浆液性改变。肺新型隐球菌病是另一个常见临床类型，其临床特点为慢性咳嗽、黏液痰、胸痛等。

【病原学】

新型隐球菌是隐球菌属（*Cryptococcus*）的一个种，隐球菌属至少有38个种，包括浅白隐球菌（*Cryptococcus albidus*）和罗伦特隐球菌（*Cryptococcus laurentii*）等几个种，在免疫功能低下的患者中也可引起隐球菌病。新型隐球菌的形态在病变组织内呈圆形或卵圆形，直径为5~10μm，外周围绕着一层宽厚的多糖荚膜（capsule），为主要的毒力因子。新型隐球菌以芽生方式进行繁殖，它有两个变种：新型变种（variety *neoformans*）与盖特变种（variety *Gattii*）。根据荚膜多糖抗原特异性的差异可分为A、B、C、D和AD五种血清型，A型最常见。血清型A、D和AD属于新型隐球菌新型变种，血清型B和C属于新型隐球菌盖特变种。在实验室中，用葡萄糖蛋白胨琼脂37℃培养，新型隐球菌新型变种在几天内可形成光滑的褐色菌落，新型隐球菌盖特变种生长较为缓慢，而非致病性的隐球菌菌种生长不良或几乎不生长。也可根据刀豆氨酸-甘氨酸-溴麝香草酚蓝（canavanine-glycine-bromthymol blue，CGB）琼脂的颜色反应对变种进行分类。

【流行病学】

（一）传染源

从鸽粪、水果和土壤中可分离出新型隐球菌，也可从健康人的皮肤、黏膜和粪便中分离出来。由于新型隐球菌在44℃停止生长，鸟类的正常体温为42℃，阻止新型隐球菌不向肠道外侵袭，所以，鸟类并不发病。与其他鸟类的生活习性不同，鸽子保留废弃物在鸽巢中，有利于新型隐球菌的繁殖，使鸽粪中新型隐球菌的密度可高达$5 \times 10^7/g$。

（二）传播途径

环境中的病原体主要通过呼吸道，也可通过皮肤或消化道进入人体引起疾病，或使成为带菌者。人体通常是通过吸入环境中气溶胶化的新型隐球菌孢子而发生感染。尚未证实存在动物与人或人与人之间的直接传播。

（三）人群易感性

一些正常人体内存在新型隐球菌感染，有严重基础疾病或免疫功能异常者如糖尿病、肾功能衰竭、肝硬化、恶性淋巴瘤、白血病、结节病、系统性红斑狼疮、器官移植以及长期、大量地使用糖皮质激素和其他免疫抑制剂等易感染和发病。艾滋病患者对新型隐球菌的易感性增加。艾滋病患者继发隐球菌病的发病率，在美国为5%~10%，在接受高效抗反转录病毒治疗后发病率

笔记

已明显下降;在非洲和其他发展中国家可高达30%。

(四)流行特征

新型隐球菌病呈世界性分布,呈高度散发。青壮年多见,男女比例大约为3∶1,没有明显的种族和职业发病倾向。

【发病机制与病理解剖】

(一)发病机制

新型隐球菌病的免疫发病机制仍未阐明,一般认为,吸入气溶胶化的新型隐球菌孢子之后,多数感染从无症状的肺部定位开始。这一时期宿主的防御功能由补体和包括γ-干扰素、肿瘤坏死因子、白细胞介素-8和白细胞介素-12等致炎症细胞因子介导中性粒细胞和巨噬细胞发挥对新型隐球菌的吞噬作用;此外,自然杀伤细胞、$CD4^+$和$CD8^+$T淋巴细胞等非吞噬效应细胞通过氧化和非氧化机制杀伤新型隐球菌;其中,以抗新型隐球菌抗体和补体为这些细胞机制的主要成分;最终,T淋巴细胞免疫功能的发挥是限制新型隐球菌复制的最重要宿主因素;使新型隐球菌被局限于肺,不发生活动性病变,最后呈自限经过。

新型隐球菌荚膜多糖为主要的毒力因子,加上荚膜甘露糖蛋白等可溶性成分、黑色素和甘露醇等其他毒力因子,具有免疫抑制作用,包括抑制吞噬细胞作用,限制氮氧化物的产生和干扰抗原的呈递加工。在免疫防御功能不全的个体,可引起肺部出现侵袭病灶,或者经血行播散至肺外其他器官。由于正常人脑脊液中缺乏补体,可溶性抗隐球菌因子(在血清中则存在)以及脑组织中缺乏对新型隐球菌的炎症细胞,再加上脑组织具有高浓度的儿茶酚胺介质,通过酚氧化酶系统为新型隐球菌产生黑色素,促进新型隐球菌的生长,所以,肺外播散一般先累及中枢神经系统。

在艾滋病患者中,T细胞免疫功能缺陷,对新型隐球菌尤为易感。

(二)病理解剖

中枢神经系统新型隐球菌病,常表现为脑膜炎,脑膜增厚,以颅底最为明显,蛛网膜下腔充满含大量新型隐球菌的胶冻样物质和少量的巨噬细胞,有时出现血管内膜炎、形成肉芽肿,脑膜和脑组织可出现粘连。新型隐球菌可沿着血管周围间隙进入脑组织形成小囊肿,严重时发展为脑膜脑炎。

肺新型隐球菌病,表现为自限性感染的病灶,直径多在1.5cm以内;表现为活动性感染病灶时,直径多在1.5~7cm,呈胶冻样或肉芽肿,多靠近胸膜,有时中心可坏死液化形成空洞。显微镜下,肉芽肿内可见大量新型隐球菌和少量巨噬细胞。

皮肤新型隐球菌病,多表现为小丘疹、斑疹、表皮下坏死形成溃疡,溃疡的炎症反应较轻,周围的淋巴结不肿大。

骨骼新型隐球菌病,可出现溶骨性病变,形成冷脓肿。

【临床表现】

潜伏期为数周至数年不等。

临床表现轻重不一,变化多样。

(一)中枢神经系统新型隐球菌病

以新型隐球菌脑膜炎最常见。患者起病缓慢,病初症状不明显,常有头痛,可位于前额、双侧颞部、枕后或眼眶后,多为胀痛或钝痛,呈间歇性。伴低热或不发热 以后头痛程度逐渐加重,发作频率和持续时间增加。在数周之内,随着颅内压的进一步增加,患者的头痛剧烈,可伴有恶心、呕吐、烦躁和性格改变等表现,体检可发现步态蹒跚,颈项强直、布氏征或克氏征等脑膜刺激征阳性。在老人可仅表现为痴呆,其他神经系统的表现不明显

笔记

如果没有得到有效的治疗，病情恶化，病变累及脑实质，可出现淡漠、意识障碍、抽搐或偏瘫；病理神经反射阳性。病灶累及视神经和听神经时，可出现视力模糊、畏光、复视、眼球后疼痛，听力下降或丧失等表现。垂危的患者可发生颞叶钩回疝或小脑扁桃体疝而危及生命。

艾滋病患者继发中枢神经系统新型隐球菌病，发热和抽搐的表现比没有免疫抑制的患者更为常见，病程呈进行性发展。

（二）肺新型隐球菌病

新型隐球菌主要通过肺进入人体，但是，肺新型隐球菌病所占的比例少于 15%，远比中枢神经系统新型隐球菌病少见。肺新型隐球菌病可发生在无肺外病变的情况下；同样，中枢神经系统新型隐球菌病等肺外感染，肺也可没有感染病灶。

肺隐球菌病临床表现轻重差别很大，可以从无症状的自限性感染，乃至在艾滋病患者中表现为暴发性经过，出现成人呼吸窘迫综合征而迅速死亡。大多数肺新型隐球菌病患者，症状轻微，可有低热、全身疲倦和体重减轻等慢性消耗症状，咳嗽、黏液痰和胸痛常见，但咯血少见。

艾滋病患者继发肺新型隐球菌病的病程常呈进展性，更容易发生血行播散，或者发展为急性呼吸窘迫综合征。

（三）皮肤新型隐球菌病

新型隐球菌发生血行播散时，大约有 5% 患者出现皮肤病变，可表现为痤疮样皮疹，皮疹出现破溃时可形成溃疡或瘘管。

（四）骨骼、关节新型隐球菌病

大约占新型隐球菌病的 10%，表现为连续数月的骨骼、关节肿胀和疼痛，出现溶骨性病变时，通常以冷脓肿形式出现，并可累及皮肤。

（五）播散性或全身性新型隐球菌病

由肺原发性病灶血行播散所引起，除了中枢神经系统之外，几乎可波及全身所有部位，如肾、肾上腺、甲状腺、心、肝、脾、肌肉、淋巴结、唾液腺和眼球等。一般症状类似结核病，出现肉芽肿病变时，个别患者在组织学上与癌性病变类似。

【实验室检查】

（一）常规实验室检查

白细胞计数和分类，红细胞和血红蛋白以及血小板计数一般在正常范围；部分患者可出现淋巴细胞比例增高，轻至中度贫血。血沉可正常或轻度增加。病变不累及泌尿系统时，尿常规也无异常。艾滋病患者白细胞计数降低，不同程度的贫血，T 淋巴细胞绝对计数降低，$CD4^+$T 淋巴细胞计数也下降，$CD4^+/CD8^+$ 小于 1。

（二）脑脊液检查

大多数中枢神经系统新型隐球菌病患者的脑脊液压力明显升高，病情严重的患者可高达 $600mmH_2O$（5.4kPa）以上；在腰椎穿刺之前，用 20% 甘露醇 250ml、快速静脉滴注、可降低脑疝发生的危险性。外观澄清或稍为混浊；细胞数一般在 $(40\sim400)\times10^6/L$ 之间，以淋巴细胞为主，但在疾病早期也可呈现中性粒细胞为主；个别患者在症状明显期偶尔大于 $500\times10^6/L$。蛋白质水平轻至中度升高；葡萄糖和氯化物水平下降。

（三）病原学检查

从脑脊液、痰液、皮肤病灶的分泌物、冷脓肿穿刺液和血液等标本分离到新型隐球菌是诊断的最好方法，用墨汁涂片直接镜检，可发现出芽的酵母样菌，外周有透亮的厚壁荚膜；或者用黏蛋白胭脂红染色酵母样菌的荚膜呈深玫瑰红色时，强烈提示新型隐球菌病。沙氏琼脂培养基、血液或脑心浸液琼脂可用来培养新型隐球菌，培养 2~3 天可见到菌落。若连续培养 6 周仍没有菌落出现才能认为培养阴性。皮肤、骨骼和关节新型隐球菌病的病原学诊断除了依靠分泌物或

笔记

脓液的涂片和培养外，还可从病理活检中找到病原学诊断的依据。

除了痰液和支气管分泌物中分离到新型隐球菌外，凡从人体的各种组织活检标本、尿液、血液、骨髓或脑脊液中发现新型隐球菌，提示有侵袭性感染。从痰液中分离到新型隐球菌，可能提示侵袭性肺新型隐球菌病，也可能提示处于共生状态。血清新型隐球菌荚膜抗原阳性，或者有浸润性或结节性肺部病变存在支持侵袭性肺新型隐球菌病的诊断。

（四）血清学检查

与多数真菌病的血清学试验缺乏特异性和敏感性不同，针对新型隐球菌荚膜多糖抗原的乳胶隐球菌凝集试验（latex cryptococcal agglutination test，LCAT）和酶联免疫吸附测定（enzyme-link immunosorbent assay，ELISA）有较高的特异性和敏感性，中枢神经系统新型隐球菌病，隐球菌抗原在脑脊液中的阳性率几乎达 100%，血清为 75% 左右；而且，抗原的滴度与感染的严重性平行，还可以作为疗效的观察指标。艾滋病患者中枢神经系统新型隐球菌病的脑脊液，隐球菌抗原的滴度经常大于 1：1000，血清的阳性率大于 90%，可以作为艾滋病患者是否并发中枢神经系统隐球菌病的筛查工具。值得注意的是中枢神经系统以外的新型隐球菌病，隐球菌抗原的阳性率仅有 25%~50%。

（五）分子生物学检测

PCR 方法检测新型隐球菌有很高的特异性和敏感性，可以区别变种，可以用于感染早期的诊断，可以不受治疗的影响。可用于痰液、支气管或肺泡灌洗液、经支气管吸出物的检测。

（六）影像学检查

肺新型隐球菌病患者的 X 线检查，可发现单个或多个结节性阴影；也可表现斑点状肺炎，浸润性肺结核样阴影或空洞形成；如果出现血行播散时，出现粟粒性肺结核样的影像；一般不出现纤维性变和钙化，肺门淋巴结肿大和肺萎陷少见。中枢神经系统新型隐球菌病患者的 X 线断层扫描（CT）和磁共振成像（MRI）检查，有助于了解肉芽肿病变的大小和部位以及脑室系统受累扩张情况。骨骼新型隐球菌病患者的 X 线照片、CT 或 MRI 检查可显示溶骨病变的部位和范围。

【并发症】

部分艾滋病患者肺部新型隐球菌病呈现暴发性经过，可并发成人呼吸窘迫综合征。中枢神经系统新型隐球菌病可并发脑积水，听力和视力降低或丧失，性格改变和痴呆等。胸椎和腰椎的新型隐球菌病可并发截瘫。

【诊断】

新型隐球菌病是一种临床疾病谱复杂多变的全身性真菌病。诊断可依据以下资料综合分析：

（一）流行病学资料

应注意患者有否暴露于鸟粪、特别是鸽粪的病史；有否存在影响免疫防御功能的基础疾病和因素：如恶性肿瘤、结缔组织病、器官移植和使用糖皮质激素或免疫抑制剂等，其中，艾滋病病毒感染是本病重要的易感因素。但是，没有流行病学资料也不能排除本病。

（二）临床表现

典型的肺新型隐球菌病有咳嗽、黏液痰、胸痛等表现。中枢神经系统新型隐球菌病有逐渐加重的剧烈头痛、呕吐、脑膜刺激征阳性；严重时，可有意识障碍、抽搐、病理神经反射阳性等表现。皮肤新型隐球菌病有痤疮样皮疹，皮疹中间坏死形成溃疡等表现。骨骼新型隐球菌病有胀痛、冷脓肿形成等表现。

（三）实验室检查

除外痰液检查，脑脊液、血液、皮肤病灶和全身其他组织和体液标本墨汁涂片、培养分离以及组织病理标本找到有荚膜的酵母菌是新型隐球菌病的确诊依据。对于确诊为肺新型隐球菌

笔记

病的患者应进行一次腰椎穿刺，明确是否发生了中枢神经系统感染。新型隐球菌荚膜多糖抗原检测在中枢神经系统新型隐球菌病有辅助诊断意义。影像学检查可发现新型隐球菌病引起的浸润或肉芽肿病灶。

【鉴别诊断】

新型隐球菌病的临床表现缺乏特征性，一次的病原学检查阴性不能排除新型隐球菌病，部分患者是第2~5次标本送检才发现新型隐球菌的，所以，应进行细心的鉴别诊断。肺新型隐球菌病应与肺结核和肺恶性肿瘤等疾病相鉴别。中枢神经系统新型隐球菌病应与结核性脑膜炎和脑肿瘤等疾病相鉴别；其中，最容易误诊为结核性脑膜炎，与结核性脑膜炎相比，颅内压升高较明显，视神经受累在中枢神经系统新型隐球菌病中更为常见。目前，大多数结核性脑膜炎的诊断仍然依赖于治疗性诊断，在抗结核治疗的过程中，临床表现如果没有出现明显缓解，复查腰椎穿刺了解抗结核治疗的效果时，均应常规作新型隐球菌检查，能明显降低误诊率。当艾滋病患者有头痛的症状时，尽管脑脊液的细胞数、蛋白和糖的水平正常，也应做脑脊液的墨汁染色涂片，隐球菌培养和乳胶隐球菌凝集试验等检查，以排除并发隐球菌感染。皮肤新型隐球菌病应与粉刺、基底细胞瘤和类肉瘤等疾病相鉴别。骨骼、关节新型隐球菌病应与骨骼、关节结核以及骨肿瘤等疾病相鉴别。播散性新型隐球菌病应与粟粒性肺结核、结缔组织病和转移癌等疾病相鉴别。

【预后】

艾滋病患者继发新型隐球菌病与非艾滋病患者的预后截然不同，前者有很高的复发率并且最终以不治告终。在非艾滋病的新型隐球菌病患者中，如果存在糖尿病、恶性肿瘤、结缔组织病、器官移植等严重疾病基础；或中枢神经系统新型隐球菌病出现反应迟钝、精神恍惚或昏迷等意识状态改变；或脑脊液新型隐球菌荚膜抗原的滴度大于1：1024；或治疗后滴度不下降等因素是预后不良的指标。

【治疗】

新型隐球菌病的治疗方案根据感染部位和患者免疫防御基础状态的不同而有所不同。然而，所有中枢神经系统以及肺外的新型隐球菌病都必须进行治疗。

(一) 非艾滋病患者新型隐球菌病的治疗

1. 中枢神经系统新型隐球菌病　所有患者均需要治疗。目前，仍推荐两性霉素B(amphotericin B)或脂质体两性霉素B（liposomal amphotericin B）或两性霉素B脂质复合体(amphotericin B lipid complex)或两性霉素B胶态分散体(amphotericin B colloidal dispersion)与氟胞嘧啶(fluorocytosine，5-FC)联合用药为首选，尤其适用于中型、重型的患者，以及出现昏迷、失明、脑神经麻痹和脑积水等并发症的患者。无论使用什么治疗方案，仍然有5%~25%的病死率。非艾滋病患者与艾滋病患者的中枢神经系统新型隐球菌病的疗效明显不同。

(1) 两性霉素B与氟胞嘧啶联合用药：

1) 使用方法：两性霉素B，用5%葡萄糖注射液500ml稀释，第一天剂量为0.5~1mg，避光缓慢静脉滴注至少6小时；以后每天增加剂量3~5mg，到达治疗浓度每天0.5~1mg/kg，最高剂量不超过每天1mg/kg。氟胞嘧啶，每天50~100mg/kg，分3~4次，口服；或者，1%氟胞嘧啶注射液，每天50~100mg/kg，分1~2次，静脉滴注。

2) 疗程：根据国外多中心随机的临床试验推荐，两性霉素B联合氟胞嘧啶治疗中枢神经系统新型隐球菌病疗程为两性霉素B和氟胞嘧啶联合应用6周，以后再单用两性霉素B 10周。除此之外，在临床上下列几种指标也可作为参考：治疗疗程使用至：①新型隐球菌的涂片和培养

笔记

阴性，再加上脑脊液常规以及生化常规中的葡萄糖和氯化物的水平恢复正常，两性霉素 B 的总量一般在 3~5g 之间；②或者新型隐球菌涂片和培养阴性后再使用两性霉素 B 1~2g；③或者有条件时，检测脑脊液和血清中隐球菌抗原的滴度，滴度下降 4 倍以上；隐球菌抗原的滴度在治疗过程下降缓慢，只需每 3~4 周检测一次。

两性霉素 B 的使用总量在不同患者存在一定差别，多数患者使用总量 3~5g 可以治愈并且不再复发；但是，也有总量超过 10g 脑脊液新型隐球菌的涂片和培养仍然阳性。对不同患者需要两性霉素 B 的总量，暂时没有找到可靠的预测指标。

3）不良反应与对策：两性霉素 B 的不良反应包括寒战、发热、头痛、食欲缺乏、恶心、呕吐、静脉炎、低血钾、肾功能损害、贫血和肝功能损害等。减轻不良反应方法有：在静脉滴注两性霉素之前，阿司匹林（aspirin），0.3g，或萘普生（naprosyn），0.25g，口服；可减轻寒战、发热反应。在两性霉素 B 的输液中加入肝素（heparin），10mg（1250U），能减轻静脉炎。经常监测血钾的水平，通过口服 10% 氯化钾和（或）静脉滴注浓度为 3‰氯化钾，补钾量可达 4~8g/d，维持血钾在正常水平。当血液中尿素氮的浓度大于 10mmol/L 时，需要把两性霉素 B 减量或暂停，让肾功能恢复。谷丙转氨酶升高时，可给予护肝、降酶药物。贫血可酌情给予输血。

氟胞嘧啶的不良反应有食欲缺乏、恶心、呕吐和腹泻等胃肠反应，以及骨髓抑制、肝损害和皮疹等。有条件时应监测氟胞嘧啶的血清浓度，维持在 50~100mg/L 的范围。氟胞嘧啶注射液的价格较高，但有胃肠反应轻微，疗效确实等优点，适用于症状明显期。

从近几年临床应用的报道来看，两性霉素 B 的脂质制剂至少与两性霉素 B 一样疗效，可用于原先有肾功能异常的患者，但是，价格昂贵。目前，美国食品和药品管理局（U.S. Food and Drug Administration）已批准脂质体两性霉素 B（LFAmB）用于隐球菌病的治疗。

目前，鞘内注射两性霉素 B 已经较少使用，通常仅用于静脉使用高剂量和长疗程的两性霉素 B 仍然无效的难治性患者或者复发患者，还有存在严重肾功能不全等严重基础疾病不适宜全身用药的患者。两性霉素 B，首次剂量 0.05mg，加上地塞米松（dexamethasone）2mg，注入时用脑脊液反复稀释，缓慢注射；以后逐渐增加剂量至每次 0.2~0.5mg，每 2~3 天进行一次，鞘内注射两性霉素 B 的总剂量在 15mg 为宜。鞘内注射液体的体积不得超过所引流用于作脑脊液检查的体积。虽然，两性霉素 B 鞘内注射有使药物直接作用于病灶的优点，但是，可出现蛛网膜炎、听力下降和医源性蛛网膜下腔出血等不良反应，增加合并化脓性细菌颅内感染的风险。

（2）其他病原治疗的药物：三唑类抗真菌药氟康唑（fluconazole），200~400mg/d，静脉滴注，脑脊液培养阴性后仍需要继续用药 10~12 周，可以使一部分患者治愈。另一部分患者单用氟康唑治疗可控制危重症状，但是，疗程超过 4 个月仍然不能使脑脊液中的新型隐球菌阴转。

氟康唑治疗中枢神经系统新型隐球菌病的疗效明显优于伊曲康唑（itraconazole）。

（3）两性霉素 B 与氟康唑交替治疗的探讨：两性霉素 B 和新型隐球菌胞浆膜上的麦角甾醇结合改变膜的通透性，使细胞成分外漏起杀菌作用。但是，不良反应明显，需要用药 2 周左右才达到治疗浓度。氟康唑通过抑制麦角甾醇的生物合成起抑菌作用，具有良好的水溶性、蛋白结合率低、容易通过血 - 脑脊液屏障（脑脊液浓度为血浓度的 60%~80%）、可以静脉给药、不良反应轻微以及开始治疗就能到达抑菌浓度等优点。根据上述两种抗真菌药物作用位点相同的药理特点，认为两性霉素 B 与氟康唑联合用药不能产生协同或累加作用。然而，有交替用药的尝试经验：对于有颅内压增高危象或脑疝前兆表现的患者利用氟康唑开始治疗就能达到抑菌浓度的优点，先使用氟康唑加氟胞嘧啶控制危重症状，症状缓解后改用两性霉素 B 维持治疗至脑脊液中新型隐球菌完全消失，临床上有成功的案例。也有案例先用两性霉素 B 加氟胞嘧啶治疗，危重症状缓解后，由于肾功能不全等基础疾病治疗过程出现严重不良反应；或者两性霉素 B 总量超过 7g，脑脊液中新型隐球菌仍未能转阴，改为氟康唑维持治疗，直至痊愈。

笔记

（4）对症治疗：由于两性霉素 B 需要在开始用药后的 10~14 天才能达到治疗浓度，这段时间

内患者可能因颅内压的继续升高发生脑疝而危及生命,降低颅内压的对症治疗在中枢神经系统新型隐球菌病病原治疗初期发挥关键的作用。常用降低颅内压的方法有:20% 甘露醇(mannitol),每次 1~2g/kg,在 30~60 分钟内快速静脉滴注,按照颅内压的升高程度决定每天的脱水次数,严重时每天可使用 4~6 次。还可加用 50% 葡萄糖 60ml 快速静脉滴注,与甘露醇交替。危急时可在甘露醇中加入呋塞米(lasix,速尿)20~40mg,加强脱水效果。甘露醇长期大剂量使用可能有肾小管损害或血尿等不良反应,要记录 24 小时出入量,经常监测血清钾、钠、氯以及二氧化碳结合力的水平,维持水、电解质和酸碱平衡。

(5) 外科治疗:在病原治疗的过程中,由于左右脑室到第三脑室的左右室间孔,第三脑室到第四脑室的中脑导水管,以及第四脑室到蛛网膜下腔的正中孔和两个侧孔,孔径狭小,容易被炎症渗出物所堵塞。当影像学上提示脑积水并伴有反应迟钝或昏迷的患者,在脱水降低颅内压治疗效果不明显时,应施行脑室腹腔内引流术。

(6) 随访:中枢神经系统新型隐球菌病临床缓解出院后,应争取每3~6个月复查脑脊液一次,持续 2 年,以便及早发现复发。

2. 肺新型隐球菌病 由于在一些免疫防御功能"正常"的肺新型隐球菌病个体,不用抗真菌治疗能够自愈,所以,在这些"正常"的个体中,有下列几种情况可以不需抗真菌治疗:①没有肺外感染的证据;②脑脊液、骨髓、尿和前列腺分泌物培养不到新型隐球菌;③在脑脊液和血清中检测不到隐球菌抗原;④肺部病灶较小、稳定或处于消退之中;对这些个体每 2~3 个月随访一次,至少一年,根据病灶的变化决定是否进行抗真菌治疗。相反,有存在其他免疫抑制因素的患者,或肺部病灶呈侵袭性发展患者以及艾滋病患者肺新型隐球菌病均需要进行抗真菌治疗。目前,还没有公认的治疗方案,可以选用两性霉素 B 联合氟胞嘧啶,两性霉素 B 的总量为 1~2g。或者氟康唑,400mg/d,疗程为 6~12 个月。氟康唑一般用于轻、中型肺新型隐球菌病。治疗应进行至临床症状和肺部影像学病灶消失,以及病原学检查阴性。出现广泛的肺叶实变和大块状病变时,应进行手术切除并辅予抗真菌治疗。

3. 其他部位的新型隐球菌病

(1) 皮肤、黏膜新型隐球菌病:可单用两性霉素 B 或合并氟胞嘧啶进行治疗。三唑类抗真菌药在皮肤、黏膜分布良好,不良反应轻微,虽然是抑菌剂,也足以治愈皮肤、黏膜的新型隐球菌病。氟康唑,150~400mg,口服,每天 1 次;或者伊曲康唑,200mg,口服,每天 2 次。

(2) 骨骼新型隐球菌病:除了用两性霉素 B 进行治疗外,还需要进行外科清创术。三唑类抗真菌药物在治疗骨骼新型隐球菌病的疗效还需进一步评价。

(二) 艾滋病患者新型隐球菌病的治疗

由于艾滋病患者继发新型隐球菌病有高度的难治性,如果停止治疗,复发率高达 50%,需要在强有力的初始治疗之后长期维持治疗。

1. 初始治疗 初始治疗分为两个阶段,诱导治疗阶段:两性霉素 B,每天 0.7mg/kg,氟胞嘧啶,每天 100mg/kg,2 周;巩固治疗阶段:氟康唑,400mg/d,大约 8 周。这种方案氟胞嘧啶仅使用 2 周,毒性降低,患者有较好的耐受性;与两性霉素 B 联合使脑脊液新型隐球菌阴转率增加。

2. 维持治疗 一旦初始治疗使脑脊液新型隐球菌培养从阳性转为阴性,可以进入维持治疗,氟康唑,200mg/d,口服,多数患者耐受良好,维持治疗必须终生进行。但是,如果艾滋病患者进行高效抗反转录病毒治疗疗效显著时,可停用氟康唑的终身维持治疗。

【预防】

本病为高度散发,且大多数新型隐球菌病患者不能准确地确定感染的来源,试图控制传染源是非常困难的。有可能的情况下,控制城区养鸽,减少鸽粪污染,可能有利于降低新型隐球菌病的发病率。氟康唑和伊曲康唑等口服抗真菌药物疗效确实并且安全性良好,当艾滋病患者

笔记

$CD4^{+}T$ 细胞计数 $<200\times10^6/L$ 时，使用氟康唑 200mg/d，口服，能有效地减少全身性真菌感染的发病率，然而，在进展性艾滋病患者中用氟康唑预防新型隐球菌病仍未列为常规。到目前为止，对本病还没有疫苗。

（李 刚）

参考文献

1. Kauffman CA. In：Cecil Textbook of Medicine. 22th ed.Philadelphia：Saunders An Imprint Elsevier，2004.

2. 杨绍基，任红．传染病学．北京：人民卫生出版社，2008.

第二节 念 珠 菌 病

念珠菌病（candidiasis）是由各种致病性念珠菌（*Candida*）引起的局部或全身感染性疾病。好发于免疫功能低下的患者。近年来，随着糖皮质激素、免疫抑制剂、导管、插管、器官移植、化疗以及介入治疗等新诊疗技术的广泛应用，加上艾滋病、糖尿病、肿瘤等高危人群的增多，念珠菌病的发病率呈明显上升趋势，其中念珠菌菌血症已成为最常见的血流感染之一。该病早期诊断、早期治疗，预后较好，延误治疗或播散性感染预后不佳。

【病原学】

念珠菌属真菌界半知菌亚门 - 芽胞菌纲 - 隐球酵母目 - 隐球酵母科，目前已发现 300 余种。念珠菌为条件致病菌，至少有 20 余种可致人类疾病，其中以白念珠菌（*Candida albicans*）最为常见，占念珠菌感染的 50%~70%。其他如热带念珠菌、克柔念珠菌、光滑念珠菌、高里念珠菌、假热带念珠菌、葡萄牙念珠菌等也可致病。白念珠菌及热带念珠菌的致病力最强。

念珠菌体呈圆形或卵圆形，直径为 4~6μm，革兰阳性，发（出）芽繁殖，又称芽生孢子。菌体能发育伸长成假菌丝，少数形成厚膜孢子及真菌丝，但光滑念珠菌不形成菌丝。在血琼脂及沙氏琼脂上生长良好，适宜温度 25~37℃。

【流行病学】

念珠菌广泛存在于自然界的土壤、医院环境、各种用品表面及水果、奶制品等食品上，亦广泛存在于人体皮肤、口腔、胃肠道和阴道等处。

（一）传染源

念珠菌病患者、带菌者以及被念珠菌污染的食物、水等均为传染源。

（二）传播途径

有两方面途径：

1. 内源性 较为多见，因念珠菌是人体正常菌群，在一定条件下大量增殖并侵袭周围组织引起自身感染，常见部位是消化道及肺部。

2. 外源性 主要通过直接接触感染，包括性传播、母婴垂直传播、亲水性作业等；也可通过医护人员、医疗器械等间接接触感染；还可通过饮水、食物等方式传播。

（三）易感人群

好发于有严重基础疾病及免疫功能低下患者，主要包括以下情况：

1. 有严重基础疾病，如糖尿病、肿瘤、艾滋病、系统性红斑狼疮、大面积烧伤、粒细胞减少症等。

笔记

2. 应用细胞毒性免疫抑制剂，如肿瘤化疗、器官移植、大剂量肾上腺皮质激素等。

3. 长期大量滥用广谱抗生素。

4. 长期留置导管，各种导管是念珠菌感染的主要入侵途径之一。

（四）流行特征

本病遍及全球、全年均可发病。免疫功能正常的患者，以皮肤黏膜感染为主，可发生于各年龄段，但最常见于婴幼儿，治疗效果好。免疫功能低下或缺陷的患者则好发系统性念珠菌病。近20年来深部念珠菌病的发病率呈明显上升趋势，且随着抗真菌药物的广泛应用，临床耐药菌株的产生也日益增多。

【发病机制与病理解剖】

（一）病原菌本身相关因素

1. 黏附和入侵　念珠菌大量繁殖首先形成芽管，并借助于胞壁最外层的黏附素等结构黏附于宿主细胞表面，随后芽管逐渐向芽生菌丝或菌丝相转变，并穿入宿主细胞，在宿主细胞内又直接形成新的菌丝，进一步扩散。

2. 毒力因素　念珠菌能产生水解酶、磷脂酶、蛋白酶等多种酶类，促进病原菌的黏附、侵袭，造成细胞变性、坏死及血管通透性增加，导致组织器官损伤。

3. 激发炎症　菌丝侵入机体后，可激发补体系统及抗原抗体反应，导致炎症介质的大量释放，产生特异性免疫反应及迟发超敏。

4. 耐药　最近发现，念珠菌可通过改变其多药外排载体功能，或改变唑类药物的靶酶基因而对唑类药物耐药；也可通过改变其胞膜结构而影响两性霉素 B（amphotericin B）与麦角固醇及磷脂的结合，从而导致对非唑类药物的耐药。

（二）宿主相关因素

1. 宿主防御功能减退

（1）局部防御屏障受损：烧伤、创伤、手术、某些介入性操作，使病原体易于透过受损的皮肤、黏膜而入侵。

（2）免疫系统功能缺陷：先天性免疫系统发育障碍或后天性受破坏（物理、化学、生物因素影响），如放射治疗、细胞毒性药物、免疫抑制剂、损害免疫系统的病毒（如 HIV）感染，均可造成念珠菌的机会感染。

2. 医疗操作　各种手术、胃管、导尿管、静脉穿刺导管、内镜检查、机械通气、介入治疗等，为病原体入侵机体提供了通路。

3. 抗生素的广泛应用　广谱抗菌药物的大量使用，不仅抑制了人体内的正常菌群，有利于念珠菌的定植；同时抑制了对抗生素敏感的菌株，使念珠菌这种条件致病菌大量繁殖，造成医院感染。

根据不同器官和发病阶段，组织病理改变可呈炎症性（如皮肤、肺）、化脓性（如脑、肺、肾）或者肉芽肿性（皮肤）。食管及小肠病变一般为浅表性糜烂或小溃疡，侵及心内膜可引起瓣膜增生性改变及赘生物附着，而急性播散性病例常可形成多灶性微脓肿。

【临床表现】

（一）皮肤念珠菌病

1. 念珠菌性间擦疹　又名擦烂红斑，是最为常见的皮肤念珠菌病，多见于健康体胖的中年妇女或儿童。念珠菌感染皮肤皱褶处（间擦部位），如腋窝、腹股沟、乳房下、会阴部、肛门周围，自觉瘙痒，表现为界限清晰的皮肤红斑及糜烂，周围散在丘疹、水疱和脓疱，呈卫星状分布。

2. 念珠菌性甲沟炎和甲床炎　多发于手足经常泡水者，如水产工人、洗衣工和足浴工等，为念珠菌侵犯甲沟、甲床所致，表现为甲沟红肿化脓，可伴有糜烂及渗出，指(趾)甲变厚，呈淡褐色。

笔记

3. 念珠菌性肉芽肿 好发于婴幼儿面部、头皮、指甲、甲沟等，为念珠菌感染皮肤所致组织增生、结节、溃疡或肉芽肿形成，特点为富含血管的丘疹，上覆黄棕色痂，刮除痂皮可见新鲜的肉芽组织。

4. 慢性皮肤黏膜念珠菌病 又称 Hausen-Rothman 肉芽肿，可能为常染色体隐性遗传性疾病，儿童好发，常伴有多种全身疾病或免疫功能障碍，表现为皮肤、黏膜及甲沟的复发性持久性念珠菌感染。

（二）黏膜念珠菌病

1. 口腔念珠菌病 为最常见的浅表性念珠菌病。包括急性假膜性念珠菌病（鹅口疮）、念珠菌性口角炎、急慢性萎缩性念珠菌病、慢性增生性念珠菌病等。鹅口疮最为常见，好发于新生儿，系白念珠菌的菌丝及孢子组成的灰白色薄膜附着于口腔黏膜上，边界清楚，周围有红晕，散在或融合成块，擦去假膜可见红色湿润面，也可累及喉、食管、气管等。成人如发生该病多有免疫缺陷或免疫功能减退，并常同时伴有消化道念珠菌病甚或播散性念珠菌感染，应予重视。

2. 念珠菌性唇炎 由念珠菌感染引起的口唇慢性炎症，多见于下唇，可分为糜烂性及颗粒性。前者于唇红的中央呈鲜红糜烂，周边角化过度，表面脱屑类似黏膜白斑；后者于下唇出现弥漫性肿胀，唇红及与皮肤交界处的边缘有小颗粒，微凸于皮肤表面。

3. 念珠菌性口角炎 好发于儿童或体弱者，表现为单侧或双侧口角浸渍发白，糜烂或结痂，若长期不愈可发生角化增殖及皲裂。

4. 念珠菌性阴道炎 孕妇好发，阴道黏膜附有灰色假膜，形似鹅口疮。阴道分泌物浓稠，黄白色凝乳状或乳酪样，有时杂有豆腐渣样白色小块，但无恶臭。局部可红肿、瘙痒、糜烂甚至形成溃疡。皮损可扩展至外阴及肛周。

5. 念珠菌性包皮炎 多无自觉症状，常表现为阴茎龟头包皮轻度潮红，龟头冠状沟处白色乳酪样斑片，以及鳞屑性丘疹，严重者可局部红肿、糜烂及渗出，出现尿频及刺痛，注意与慢性包皮炎鉴别。

（三）系统性念珠菌病

1. 呼吸系念珠菌病 念珠菌从口腔直接蔓延或者经血行播散，引起支气管和肺部感染。表现为慢性支气管炎、肺炎，患者常出现低热、咳嗽、咳白色黏痰甚至咯血，肺部听诊可闻及湿啰音，X线检查可见支气管周围致密阴影或双肺弥漫性结节性改变。用气管镜获取支气管分泌物作真菌培养结果较为可靠。

2. 消化系念珠菌病 以食管及肠道感染多见，多为鹅口疮下行感染。食管念珠菌病以进食不适、吞咽困难为主要症状，内镜可见食管壁下段充血水肿，假性白斑或表浅溃疡；肠道念珠菌病多发于儿童，以长期腹泻多见。肝脾念珠菌病及腹腔念珠菌病多继发于播散型念珠菌病。

3. 泌尿系念珠菌病 原发感染多由于导尿管留置后念珠菌上行感染引起，患者表现为尿频、尿急、排尿困难甚至血尿等膀胱炎症状。肾脏感染则多发生于血行播散，肾皮质和髓质均可受累，局部坏死、脓肿，并可导致肾功能损害，患者表现为发热、寒战、腰痛和腹痛。尿常规检查可见红细胞和白细胞，直接镜检可发现菌丝和芽胞，培养阳性有助确诊。

4. 念珠菌菌血症 多为局灶感染发生血行播散所致，多个器官同时被念珠菌侵犯，又称为播散性念珠菌病，病死率高。可累及全身各组织和器官，以肾脏和心内膜损害多见。临床表现为长期发热，抗生素治疗无效，以及多脏器如心脏、肾、肝等受累表现 确证有赖于血培养，但阳性率不到50%。

5. 念珠菌性心内膜炎 常继发于心脏瓣膜病变、人工瓣膜、心脏手术或心导管检查术后，临床表现似其他感染性心内膜炎，瓣膜赘生物通常较大，栓子脱落易累及大动脉，预后差。

6. 念珠菌性脑膜炎 少见，主要为血行播散所致，预后不佳。感染可波及大脑皮层、小脑及脊髓，表现为头痛、失明、谵妄及脑膜刺激征。但视乳头水肿及颅内压增高不明显。脑脊液中细

胞数轻度增多、糖含量正常或偏低、蛋白含量升高，需与结核性脑膜炎鉴别。脑脊液早期检查不易发现真菌，需多次真菌培养。

【实验室检查】

（一）直接镜检

标本直接镜检发现大量菌丝和成群芽胞有诊断意义，菌丝的存在提示念珠菌处于致病状态，如只见芽胞，特别是在痰液或阴道分泌物中，可能属于正常带菌，无诊断价值。

（二）培养

常采用沙氏培养基，必要时可将标本接种到氯化三苯基四唑（TZC）或琼脂培养基。由于念珠菌为口腔或胃肠道的正常居住细菌，因此从痰培养或粪便标本中分离出念珠菌不能作为确诊依据。若标本是在无菌条件下获得的，如来自血液、脑脊液、腹水、胸水、中段清洁尿液或活检组织，可作为深部真菌感染的可靠依据。同一部位多次培养阳性或多个部位同时分离到同一病原菌，也常提示为深部真菌感染。所有怀疑深部念珠菌病的患者均应做血真菌培养。

（三）组织病理学检查

组织中同时存在芽胞和假菌丝或真菌丝可诊断为念珠菌病，但不能确定感染的种，必须进行培养再根据菌落形态、生理、生化特征作出鉴定。

（四）免疫学检查

采用酶联免疫吸附试验（ELISA）、乳胶凝集试验、免疫印迹法可检测念珠菌抗原，有早期诊断价值。采用 ELISA、补体结合试验可检测特异性抗体，但临床应用受限，因健康人群也可检测到一定的抗体水平，而在疾病早期抗体水平不高。患者常有免疫功能低下也影响抗体的出现。

（五）分子生物学检查

随着分子生物学技术的进展，快速诊断念珠菌病已成为国内外关注的焦点。已采用的方法包括特异性 DNA 探针、聚合酶链反应（PCR）、限制性酶切片段长度多态性分析（RFLP）、DNA 指纹图谱、随机扩增 DNA 多态性（RAPD）等。

（六）其他

影像学检查如胸片、B 超、CT 或 MRI 等，尽管无特异性，但对发现肺、肝、肾、脾侵袭性侵害有一定的帮助。

【诊断】

念珠菌病的临床表现常无特异性，较难与细菌感染相鉴别。在原发病的基础上出现病情波动，经抗生素治疗病情反而加重且无其他原因可解释，结合用药史及存在的诱因，应考虑真菌感染的可能。确诊需要病原学证实。

【鉴别诊断】

皮肤黏膜念珠菌病需注意与细菌性、病毒性、过敏性等皮肤黏膜病鉴别。消化系念珠菌病应与其他原因引起的消化道炎症鉴别。念珠菌脑炎、肺炎、心内膜炎需与结核性、细菌性及其他真菌性炎症鉴别。

【预后】

局部念珠菌病预后尚好。然而，念珠菌在任何部位的出现，均是引起潜在致命性播散性或全身性念珠菌病的危险因素。尽管有时念珠菌数量并不多，但如果是 ICU 患者，或安置中央静脉插管、长期应用广谱抗生素，或系糖尿病、血液透析或器官移植患者，则极有可能发生全身性播散。一旦发现侵袭性念珠菌病，其归因病死率成人为 15%~25%，最高达 47%，新生儿及儿童为 10%~15%。

笔记

【治疗】

(一) 对症支持治疗

首先去除各种诱发因素,清除局部感染灶,积极治疗原发病,加强营养,提高机体抵抗力并酌情选用免疫调节剂以增强免疫功能。

(二) 病原治疗

1. 局部用药 皮肤黏膜念珠菌病除口服制霉菌素或唑类抗真菌药外,可同时用制霉菌素软膏、洗剂、阴道栓剂或制霉菌素甘油,也可用咪唑类霜剂或栓剂。局部避免用肥皂和热水洗浴,保持干燥。

2. 全身用药

(1) 两性霉素 B,静脉滴注,每天 0.5~0.7mg/kg,与氟胞嘧啶每天 100~150mg/kg 合用有协同作用,不良反应主要有肾毒性、心脏毒性、肝毒性、过敏反应等,出现严重不良反应者可考虑给予两性霉素 B 脂质制剂。

(2) 酮康唑,顿服,每天 0.2~0.4g,连服 1~2 个月,但因其有肝毒性,应动态监测肝功能。

(3) 氟康唑,顿服或静脉注射,用于皮肤黏膜念珠菌病,每天 100~200mg,连用 1~2 周;用于系统性念珠菌病,每天 200~400mg(第 1 天 400mg),疗程视临床治疗反应而定;用于念珠菌病的预防,每天 50~400mg,疗程不宜超过 3 周。

(4) 伊曲康唑,用于口腔或食管念珠菌病,顿服,每天 200~400mg,连用 1~2 周;阴道念珠菌病,顿服,每天 100mg,连用 3 天;系统性念珠菌病,静脉滴注,每次 200mg,每 12 小时一次,连用 2 天,随后 200mg,每天 1 次,连续 1~2 个月或更久。

(5) 伏立康唑,静脉滴注,首日 6mg/kg,每 12 小时一次,随后 4mg/kg,每 12 小时一次。输注速度不得超过每小时 3mg/kg,在 1~2 小时内输完。也可口服,首日 400mg,每天 2 次,随后 200mg,每天 2 次。

(6) 卡泊芬净,与唑类或多烯类药物无交叉耐药,疗效确切且有良好的安全性,静脉滴注,首剂 70mg,随后每天 50mg,滴注时间不少于 1 小时。适用于菌血症、心内膜炎等重症感染及难治性口咽炎、食管炎,疗程视临床治疗反应而定。

(7) 米卡芬净,每天 100mg 静脉滴注,治疗指征同卡泊芬净。

【预防】

对易感人群应经常检查,并采取以下积极措施:

1. 尽量减少血管插管及监护设施的使用次数及时间,并加强导管插管的护理及定期更换,同时注意口腔卫生,保持皮肤黏膜完整及生理屏障的完善。
2. 合理应用抗生素及免疫抑制剂,长期大剂量使用者可予氟康唑等预防。
3. 加强医护人员、医用生物材料及周围环境的清洁,防止医院感染的发生。

(阮 冰)

参考文献

1. 马亦林,李兰娟. 传染病学. 上海:上海科学技术出版社,2011.
2. 姜远英. 真菌感染性疾病的药物治疗. 北京:人民卫生出版社,2010.
3. Horn DL. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: date from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis, 2009, 48: 1695-1703.
4. Pappas PG. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2009, 48: 503-535.

笔记

第三节　曲　霉　病

曲霉病（aspergillosis）是由曲霉属（*Aspergillus*）真菌引起的一组疾病，主要包括侵袭性感染和变态反应综合征，最常见于烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉及土曲霉引起的过敏，呼吸道或肺部浸润，皮肤感染，或肺外传播的曲霉病。严重者可发生败血症，近年来证明一些曲霉可致癌。

【病原学和流行病学】

根据1965年Rapes研究，将曲霉分为18个群132个菌种，以烟曲霉最多见。许多曲霉对植物有致病性，有些能使鸟类、昆虫及家畜感染，鸟类尤其是鸽最易受感染。因此，皮毛工作者、饲鸽者及打谷的农民，由于吸入含曲霉孢子的灰尘而常引起感染。

曲霉广布自然界，世界各地都有发病，在室温及37℃都可生长，为条件致病菌。一般正常人对曲霉有一定的抵抗力，不引起疾病。

侵袭性曲霉病发病潜伏期为2~90天，因此，社区获得性感染可在住院期间发病，医院内空气污染通常是暴发流行的起源。

【病因和发病机制】

曲霉属丝状真菌，是条件致病性真菌。当处于特殊状态的机体通过气道吸入大量孢子又不能清除，就会导致曲霉病的发生。中性粒细胞减少症及使用糖皮质激素是导致曲霉病发生两个主要的危险因素，且随持续的时间延长风险也增加。使用某些药物（如治疗自身免疫性疾病使用免疫抑制剂，器官移植后使用抗排斥药物等）导致细胞免疫应答受损，也可导致曲霉病的发生。发生侵袭性肺曲霉病患者通常有肺炎或慢性阻塞性肺病史，使用糖皮质激素不增加曲霉性鼻窦炎的发生率，但发生曲霉性肺病的风险增加。

正常情况下，吸入气道内的孢子被局部巨噬细胞，气道上皮细胞和肺泡巨噬细胞所形成的先天防御所清除。目前，气道上皮细胞清除曲霉孢子的机制尚不清楚，而巨噬细胞在此防御过程中所发挥作用相对清晰，既可清除孢子，又可产生继发炎症反应。当孢子在宿主体内发育为菌丝后，使细胞壁的重要成分（例如，β-D-葡聚糖）得以暴露，巨噬细胞可识别这些成分并分泌炎症介质，这些介质导致中性粒细胞募集和细胞免疫功能活化，这一过程对于消灭潜在具有侵袭作用的菌丝以及决定免疫应答的程度和性质发挥重要作用。

曲霉自身可通过分泌毒素、蛋白酶和次生代谢产物对局部肺组织及全身防御产生多重影响，包括：抑制巨噬细胞还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶激活，这是丝状真菌宿主防御的一个重要组成部分；抑制巨噬细胞吞噬和杀伤功能；抑制功能性T细胞的免疫应答。

【病理】

曲霉最常侵犯支气管和肺，可侵犯鼻窦、外耳道、眼和皮肤，或经血行播散至全身各器官。侵袭性曲霉病的特点是整个组织的弥漫性浸润。病变早期为弥漫性浸润渗出性改变；晚期为坏死、化脓或肉芽肿形成。病灶内可找到大量菌丝。菌丝穿透血管可引起血管炎、血管周围炎、血栓形成等，血栓形成又使组织缺血、坏死。

【临床表现】

侵袭性曲霉病通常发生于经由肺或鼻窦吸入孢子后，较少部分疾病可由胃肠道播散或直接接种到皮肤而获得

笔记

(一) 呼吸系统曲霉病

侵袭性曲霉病最常涉及的部位为肺脏，可表现为发热、胸痛、气短、咳嗽、和(或)咯血。肺部影像学检查常可发现肺结节和(或)渗入。计算机断层扫描(CT)有利于早期病灶的检出。肺曲霉病一般表现为单个或多个结节，斑片状或节段性融合，或支气管周围浸润。其中，小结节(<1cm)病变最为常见，其他依次为大小结节混合型，大结节型，以及支气管周围浸润。还有一部分患者可出现毛玻璃样浸润及胸腔积液。

曲霉性气管 - 支气管炎最常见于接受肺移植手术的受体，临床表现通常存在明显的呼吸困难、咳嗽、喘息，偶尔可咳出气道腔内的黏液栓。胸部影像学检查可正常或呈现气道局限性增厚，斑片状浸润，融合，或小叶中心结节。慢性坏死性及空洞性肺曲霉病通常发生于有慢性基础性肺部疾病(如肺结核、非结核性分枝杆菌感染、结节病、强直性脊柱炎、类风湿肺病、气胸、肺大疱或曾行肺部手术)的患者，最初常被误为肺结核。菌丝侵入组织，促进机体发生免疫反应，但不足以将其清除，呈现缓慢、渐进性的病程经过。临床可表现为咳嗽、消瘦、乏力、胸痛等。CT扫描有助于疾病明确诊断。

(二) 消化系统曲霉病

以肝脏受累为多见，可达20%，其次是小肠、胃、食管、舌和胰脏。临床可表现为盲肠炎，结肠溃疡，腹痛和(或)胃肠道出血等。

(三) 心血管系统曲霉病

通过血循环或直接蔓延而累及心内膜、心肌或心包，引起化脓，坏死或肉芽肿病变。曲霉常可侵犯中小动脉，引起血管壁坏死或血栓，但很少侵犯大血管。曲霉是仅次于念珠菌引起真菌性心内膜炎的一个病因。曲霉感染性心内膜炎的预后较差，病死率接近100%。

(四) 中枢神经系统曲霉病

较少见，大脑曲霉病可由眼或邻近组织如耳、鼻、鼻旁窦等直接蔓延，或通过肺原发灶经血循环而引起，多表现为脑脓肿，其他还可出现皮质及皮质下梗死。临床表现为癫痫发作或局灶性神经系统体征。预后极差。

(五) 皮肤黏膜曲霉病

主要感染途径为通过有创伤皮肤直接接种，如烧伤患者，新生儿，实体器官移植受者；其次，为邻近感染组织或血源性播散，如恶性肿瘤，造血细胞移植受者等。原发性皮肤曲霉病可有一至几个，甚至许多结节。

(六) 其他

泌尿生殖系统曲霉病以肾为主，可达40%，有时前列腺亦可受累。生殖器曲霉病男女均可发生，但少见。耳曲霉病是曲霉病中最常见的一种，在耳癣中曲霉引起的约占80%；大都为继发性。曲霉也可由鼻腔进入鼻窦，因此鼻窦曲霉感染也比较常见。眼曲霉病以角膜损害为最常见，表现为深浸润溃疡或表浅结节，主要由外伤引起。曲霉败血症多继发于肺曲霉病、主要发生于霍奇金病的晚期或心脏手术后。

【实验室检查】

可从病原培养、分子诊断、抗原检测及组织病理等方面综合作出诊断，约40%侵袭性曲菌病在尸检时被发现。

1. 培养 某些真菌在形态学上与曲霉较为近似，病原培养对确诊有重要价值。室温沙氏培养基上菌落生长快，毛状，黄绿色；镜下有典型结构分生孢子头和足细胞。可出现假阳性或假阴性结果。通常，曲霉培养阳性率只有10%~30%。

2. 直接镜检 以耵聍、痰、角膜溃疡处分泌物、皮损破溃处分泌物、脓液、支气管灌洗液等，用5%氢氧化钾溶液做直接涂片检查，可找到分隔菌丝及圆形、暗绿色孢子(直径2~3μm)或菊

笔记

花样霉菌结构。

3. 组织病理　曲霉病的组织病理反应一般为化脓性或混合型炎症。曲霉的组织相为无色分隔的菌丝，宽 3~7μm，一般粗细均匀，呈典型 45° 分枝，有时菌丝指向一个方向或自中心向四周，具特征性。霉菌球内见无数菌丝缠绕，其外围以纤维化的囊、壁，含炎症细胞。

4. 血清学诊断

(1) 抗体检测：应用于免疫功能正常者，用于诊断过敏性曲霉病、肺曲霉球、慢性坏死性曲霉病及其他免疫功能正常者的侵袭性曲霉感染，包括心内膜炎等。

(2) 抗原检查：抗原检测中以 G 试验、GM 试验方法值得推广。

5. β-1,3-D- 葡聚糖试验（β-1,3-D-glucan test, G 试验）　除可检测念珠菌、曲霉外，还可以检测一些少见真菌，如镰孢菌、毛孢子菌等，但隐球菌与接合菌侵袭性感染患者阴性。β-1,3-D-葡聚糖广泛存在于各类真菌细胞壁中，占细胞壁成分的 50% 以上，除隐球菌与接合菌外，存在于所有其他真菌细胞壁中，尤以酵母菌为高，而其他微生物、动物及人的细胞成分及细胞外液均不含此成分。G 试验具有快速简便的特点，G 试验的假阳性率较高，菌血症患者的假阳性率约 60%，革兰阳性球菌菌血症高达 73%。

6. 半乳甘露聚糖试验（galactomannan, GM 试验）　曲霉半乳甘露聚糖（GM）抗原是广泛存在于曲霉属和青霉属细胞壁中的一类多糖。血清曲霉 GM 抗原作为侵袭性曲霉感染的诊断指标，对高危成人患者 1 周检测 2 次，连续 2 次 >0.5 为阳性；对儿童，以 GM 连续 2 次 >0.8 或单次 >1.5 为阳性标准。多项研究均发现在肺侵袭性曲霉病患者中，几乎有 2/3 在临床症状和影像学表现出现之前 ELISA 法测定血浆 GM 即可获得阳性结果，并证实监测血清 GM 含量动态变化不仅有利于曲霉感染的诊断同样有利于对治疗效果和病情发展的判断。GM 试验的灵敏度约为 71%，特异度为 89%。与组织病理学检查及临床标本培养诊断侵袭性曲霉感染相比，应用 GM 试验诊断侵袭性曲霉病平均要早 7~14 天，血液系统疾病并发侵袭性曲霉感染患者诊断价值较高。

【诊断】

以找到病原菌为主要诊断根据：①来源于无菌部位（如脑脓肿）的标本出现阳性结果；②来源于受损器官（如鼻窦或皮肤）的标本呈现组织学和培养同时阳性。肺 CT 扫描中的“晕征”可提示该疾病，局部毛玻璃样改变代表围绕结节的出血性梗死。但该征象也可出现于其他某些真菌感染中。对于慢性曲霉病，曲霉抗体检测虽不精确，但很有意义，抗体滴度下降提示治疗有效，培养阳性率较低。某些患者血清总 IgE 和曲霉特异性 IgE 的滴度升高。

由于曲霉在自然界中广泛存在，是一种条件致病菌，因此不能单靠一次阳性结果就确诊为曲霉病，必须多次培养阳性并结合临床症状（如有条件最好做病理检查，于组织中找到曲霉），才能作出可靠的诊断。

【治疗】

目前用于治疗侵袭性曲霉病的药物有两性霉素 B、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑和卡泊芬净。伏立康唑和两性霉素 B 用于侵袭性曲霉病的初始治疗。两性霉素 B、伊曲康唑和卡泊芬净批准用于侵袭性曲霉病的补救治疗。泊沙康唑用于预防粒细胞缺乏、白血病或骨髓增生异常综合征患者等曲霉病的高危患者。临床上要根据不同部位的曲霉病感染及合并有不同的临床症状给予相应处理。

对于非抗真菌药物辅助治疗侵袭性曲霉病，如干扰素 -γ，可以起到重要的辅助抗真菌治疗作用。

笔记

【预防】

当预测存在中、高度风险(如急性髓细胞白血病诱导治疗后)的情况下,可针对浅部及全身性念珠菌和侵袭性曲霉感染做预防性抗真菌治疗。泊沙康唑可能是更好的选择,另有研究支持低剂量静脉注射米卡芬净。目前,尚无成熟的预防用药方案。

【预后】

如患者出现免疫重建,侵袭性曲霉病可以治愈,但过敏性及慢性曲霉病则不能。如能明确诊断并给予治疗,侵袭性曲霉病的病死率为低于50%;如未能及时诊断,病死率可达100%。艾滋病晚期、复发性不可控的白血病以及接受异基因造血干细胞移植的患者一旦发生脑曲霉病,曲霉性心内膜炎,双侧弥漫性侵袭性肺曲霉病,预后不佳。

(牛俊奇)

参考文献

1. 黄星辉. 侵袭性曲霉菌病诊断和治疗进展. 医学综述,2010,16(11):1669-1672.
2. 唐晓丹. 曲霉病的治疗:美国感染病学会临床实用指南. 中国感染与化疗杂志,2008,8(3):161-166.
3. 廖万清,等. 侵袭性真菌病的诊断:现状与展望. 菌物学报,2011,30(1):5-11.

第四节 肺孢子菌病

肺孢子菌病(pneumocytosis)是由潜伏的肺孢子菌,在机体免疫抑制或受损时大量繁殖,破坏肺泡细胞,引起间质性肺炎即肺孢子菌肺炎(pneumocystis pneumonia,PCP)。PCP尤其多见于艾滋病患者,也是其重要的致死原因;而器官移植、免疫抑制药物的广泛开展和应用,是PCP发病率上升的另一重要原因。主要临床表现为发热、干咳、进行性呼吸困难等,单纯吸氧不能缓解,经对因治疗后可迅速恢复。

【病原学】

卡氏肺孢子菌的分类有争议:既往把它列为原生动物门,单孢子虫纲,弓形虫目,称为卡氏肺孢子虫或卡氏肺囊虫;近年认为它是一种不典型的真菌,属子囊菌纲,故目前认为属于真菌,命名为肺孢子菌。

肺孢子菌在自然界广泛寄生于人和许多哺乳动物的肺组织内,整个生活史可在同一宿主内完成,主要有三种形态即包囊、滋养体和包囊前期。滋养体分为大滋养体和小滋养体,小滋养体是由包囊内的囊内小体逸出而成,逐渐增生成大滋养体,大滋养体可通过类似二分裂法或像酵母菌出芽一样进行无性增殖,也可能通过两个大滋养体细胞交配,其核由单倍体成为二倍体进行有性生殖,而后成为包囊前期(包囊和滋养体之间中间体);包囊呈圆形或椭圆形,直径5~8μm,六胺银染色囊壁深染呈黑蓝色,表面光滑,而孢内容物不着色,在亮背景下呈空壳状,包壁厚处染色深呈小的点状或括号状,代表子孢子芽生的地方,该特点可与其他微生物鉴别。繁殖期包囊内有多形性单核薄壁的囊内小体,包囊破裂后,囊内小体释出发育为滋养体。包囊是重要的确诊依据。

笔记

【流行病学】

(一) 传染源

传染源为患者及健康带菌者。尚无证据表明感染动物为人类疾病的传染源。健康成人呼吸道常有菌体存在，当机体的免疫功能降低时，即可使菌体激活而发病。

(二) 传播途径

该病是通过空气飞沫传播。血液中尚未发现肺孢子菌的包囊或滋养体，是否存在血液传播途径目前并不清楚。

(三) 易感人群

肺孢子菌病主要发生在 $CD4^{+}T$ 细胞减少的患者，如AIDS、淋巴瘤、白血病、器官移植及长期应用大剂量的糖皮质激素或免疫抑制剂的患者，因此，细胞免疫功能缺陷是发生肺孢子菌肺炎的主要危险因素。

(四) 流行特征

肺孢子菌呈世界性分布，广泛存在于啮齿类动物和其他哺乳类动物，但宿主不同其基因有所不同，因此肺孢子菌可能有多种亚型。肺孢子菌所引起的肺孢子菌病以散发为主，尚无人群暴发流行的报道。

【发病机制与病理解剖】

肺孢子菌为毒力较弱，生长缓慢。健康人感染后多无病理损伤，且多呈隐性感染，只有在机体免疫功能缺陷或低下的患者才可能发生显性感染。

目前肺孢子菌的具体发病机制尚不明确。认为被吸入下呼吸道的肺孢子菌，黏附寄生于人体Ⅰ型肺泡上皮细胞表面，当免疫功能低下时大量繁殖，直接导致Ⅰ型肺泡上皮细胞损伤并坏死，肺泡毛细血管通透性增加，肺泡内充满肺孢子菌、纤维蛋白、脱落的上皮细胞、淋巴细胞、浆细胞等，使肺泡的表面活性物质减少，影响气体交换，出现低氧血症。为清除肺泡内渗出物，肺泡Ⅱ型上皮细胞代偿性肥大，肺泡间隙上皮细胞增生、肥厚、部分脱落，同时间质内巨噬细胞和浆细胞增生，间质纤维化，造成肺功能严重障碍。

肺部病变可为局限性或弥散性。肺脏表面呈灰褐色，体积增大，触之较硬，可有不规则的结节。切面见肺泡结构模糊，富含蛋白、细胞碎片及表面活性物质的泡沫样渗出物；显微镜下可见肺泡间隔增宽，淋巴细胞及浆细胞浸润，偶见上皮样肉芽肿和多核巨细胞，肺泡腔内少量渗出物，用乌洛托品银染色可见其中含有成团的虫体阻塞肺泡腔。

【临床表现】

潜伏期多为1~2个月，临床上通常分为两种类型。

1. 流行型或经典型　多发在早产儿、营养不良儿，易在育婴机构或居住拥挤环境中流行。隐袭性起病，进展缓慢，初期常有全身不适、食欲下降、低热、腹泻、体重下降，逐渐出现气促、干咳、进行性呼吸困难、鼻翼扇动、发绀。患儿症状虽重，但肺部体征相对轻微。整个病程约2~12周，患儿多死于呼吸衰竭，病死率可达50%。

2. 散发型或现代型　多见于有免疫缺陷(先天或后天获得)的儿童或成人。最常见于艾滋病患者。病初食欲缺乏、体重降低，后出现干咳、气促、发绀，可伴有发热，最终导致呼吸衰竭，数天内死亡。通常疾病症状的严重程度与肺部体征不成比例，即肺部阳性体征缺如，或可闻及少量散在的干、湿啰音。有明显的低氧血症，晚期出现呼吸性酸中毒。AIDS者肺功能损害更明显。未经治疗可100%死于呼吸衰竭。

对于AIDS患者、恶性肿瘤接受抗癌治疗或器官移植后接受免疫抑制剂治疗者、未成熟儿、

笔记

营养不良和衰弱婴儿等在病程中出现无明显原因的发热、干咳、呼吸急促等症状时应考虑本病的可能，尤其患者呼吸困难症状明显而体征甚少时应高度警惕本病。

【实验室和其他检查】

(一) 血液

血象白细胞计数多在正常范围或稍增高，通常在(15~20)×10^9/L之间。白细胞分类可正常或核左移，嗜酸细胞数可轻度增加。长期应用免疫抑制剂治疗者，白细胞计数则较低。患者血清LDH、1,3-β-D-葡聚糖和KL-6表达水平可显著升高。

(二) 病原体检查

在下呼吸道分泌物或肺组织中发现肺孢子菌的包囊和滋养体是诊断的金标准。

1. 痰涂片 常规痰液检查方法简单、无损伤，但检出率低(6%~30%)。可用超声雾化器吸入高张盐水气雾剂来诱导患者咳嗽排痰，再将标本用2%的N-乙酰半胱氨酸处理，取沉渣涂片、染色镜检，可将检出率提高至60%~70%。

2. 支气管肺泡灌洗液(BALF)和经支气管肺活检 离心灌洗液后取沉渣染色镜检，检测的敏感率较高，可达79%~89%。如患者能耐受纤维支气管镜检，应考虑在灌洗后经支气管镜取肺组织标本检查，检测阳性率可达94%~100%。

3. 经皮肺穿刺或开胸肺组织活检 仅限于痰液及纤维支气管镜检查阴性而临床高度怀疑又必须进一步检查的患者，获取标本的阳性率较高。

染色方法：①吉姆萨染色：该方法最简单，包囊不着色，而囊内子孢子清楚，易于与其他真菌鉴别，但敏感性较低。②甲苯胺蓝或环六亚甲基四氨银染色法：为检查包囊的最好方法，包囊壁染成灰黑色或深褐色，染色的病原体和背景反差大，易于观察，但不易与其他真菌鉴别。缺点是操作复杂且费时。③免疫荧光法：用直接或间接免疫荧光技术检测肺孢子菌，简单快捷，易辨认包囊，敏感性高，缺点是存在假阳性。免疫荧光法可提高检测痰液的敏感性，但对于BALF无优势。

(三) 血清学检查

1. 血清特异性抗体检测 常用的方法有ELISA、间接荧光试验和免疫印迹试验。抗体滴度4倍以上增加有诊断意义，阳性率为50%~90%。

2. 抗原检测 运用免疫荧光法或免疫组织化学染色法，对痰液、支气管肺泡灌洗液、肺活检组织中的肺孢子菌滋养体或包囊进行检测，敏感性高、特异性强。

(四) PCR方法

对痰液、BALF、肺组织活检标本以及血清/全血标本内的肺孢子菌均可进行检测。敏感性高，但特异性较低。

(五) 肺部影像学检查

1. X线检查 可见双肺从肺门开始的弥漫性网状结节状阴影，呈毛玻璃样，以两下肺为主；病变晚期呈密度增高实变影。

2. 肺部CT 可早期发现病变，可有斑片、磨玻璃样、间质型改变，或非典型表现如肺部局限性或多发结节灶、大叶实变、肺不张、肺门及纵隔淋巴结肿大、胸腔积液等。

【诊断与鉴别诊断】

诊断依据如下：

1. 缓慢或亚急性起病，发热、干咳、发绀、进行性呼吸困难。
2. 临床症状重，但肺部阳性体征少。
3. X线检查符合间质性肺炎改变。

笔记

4. 低氧血症。

5. 血乳酸脱氢酶常升高。

6. 确诊依靠病原学检查如痰液、BALF、肺组织活检等发现肺孢子菌的包囊或滋养体。

凡免疫功能低下或缺陷的患者以及长期接受免疫抑制药物治疗的患者，出现上述症状应高度怀疑该病的存在。对于临床高度怀疑本病而未找到病原学证据时可以进行试验性治疗。

本病应与细菌（包括结核菌）、病毒、衣原体、真菌感染引起的肺部疾病进行鉴别。

【治疗】

（一）一般治疗

卧床休息，给予吸氧、改善通气功能，如呼吸困难进行性加重，可予以人工辅助呼吸，维持水和电解质平衡，输注新鲜血或血浆加强支持治疗。减少或停用免疫抑制剂以恢复患者的免疫功能。对合并细菌感染者应给予合适的抗生素。

（二）病原治疗

复方磺胺甲噁唑（SMZ-TMP）是首选的治疗或试验性治疗药物。它通过干扰叶酸的代谢起到杀灭肺孢子菌的作用。具有高效、抗菌、价廉等优点，疗程2~3周。对于艾滋病患者疗程应大于3周。

喷他脒是最早用于治疗该病的药物，可能通过抑制二氢叶酸还原酶，与染色体外的DNA结合并抑制其复制以及抑制RNA聚合酶等发挥治疗作用。疗效与SMZ-TMP相近，但不良反应发生率高。疗程2~3周，但艾滋病患者应至少3周以上。

克林霉素-伯氨喹用于对上述药物无效的患者。对艾滋病患者合并的轻、重度PCP的治疗有效率达90%以上。3周为一疗程。

甲氧苄啶-氨苯砜治疗有效率与SMZ-TMP相同，不良反应较少。

三甲曲沙对肺孢子菌双氢叶酸脱氢酶具有强的抑制作用。用于SMZ-TMP禁忌、不耐受或治疗失败的中、重度PCP患者。疗程21天。

上述药物的主要不良反应有皮疹、发热、骨髓抑制、肝肾功能损害、高铁血红蛋白血症等。四氢叶酸钙口服可以避免骨髓抑制。

（三）肾上腺皮质激素的使用

艾滋病患者并发PCP，如PaO_2<70mmHg或肺泡-动脉血氧分压差>35mmHg，提倡在抗PCP治疗开始同时或72小时内使用肾上腺皮质激素，改善低氧血症，减少肺纤维化，降低病死率。用法为泼尼松口服，开始为40mg每天2次口服，5天后减为20mg每天2次，口服5天，之后20mg每天1次至抗PCP结束，如静脉用甲泼尼龙，用量为上述泼尼松的75%。

【预后】

预后决定于基础疾病，如AIDS患者一旦发生PCP，呈进行性恶化，未经治疗患者的病死率为50%以上。一般人群若能早期诊断、早期抗病原治疗，大多数患者可治愈。否则病死率高达100%。通常在发病1周内确诊疗效较好。

【预防】

肺孢子菌通过空气传播，应隔离确诊的患者，避免发生院内交叉感染，并做好病房的通风及消毒。维持性免疫抑制方案选择应个体化，避免免疫过度，是预防本病的关键。对易感者可给予SMZ-TMP、喷他脒气雾喷剂、氨苯砜预防。

（牛俊奇）

笔记

参考文献

1. 孙培培. 肺孢子菌肺炎的诊断和治疗进展. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(10): 775-776.

2. Shimizu Y. Serum procalcitonin for the early recognition of nosocomial infection in the critically ill patients: a preliminary report. BMC Infect Dis, 2009, 22: 94.

3. Maher NH. Development and characterization of a molecular viability assay for pneumocystis carinii f sp hominis. J infect Dis, 2001, 183: 1825-1827.

4. The national institutes of health-university of California expert panel for corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia. consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med, 1990, 323: 1500-1504.

笔记

第六章　螺旋体病

第一节　钩端螺旋体病

钩端螺旋体病（leptospirosis）简称钩体病，是由致病性钩端螺旋体（*Leptospira*，简称钩体）所引起的急性动物源性传染病。该病几乎遍及世界各地，我国的绝大部分地区有本病散发或流行。鼠类和猪是主要传染源，经皮肤和黏膜接触含钩体的疫水而感染。主要临床特征早期为钩端螺旋体败血症，中期为各脏器损害和功能障碍，后期为各种变态性反应后发症，重症患者有明显的肝、肾、中枢神经系统损害和肺弥漫性出血，危及生命。

【病原学】

钩体呈细长丝状，有12~18个螺旋，长约6~20μm宽约0.1μm，菌体的一端或两端弯曲成钩状。钩体革兰染色阴性，在光学显微镜下，镀银染色易查见。在暗视野显微镜或相差显微镜下，可看见钩体沿长轴旋转运动。有较强的穿透力。电镜观察到钩体结构包括圆柱形菌体、轴丝（又称鞭毛）和外膜3部分，外膜具有抗原性和免疫原性，其相应抗体为保护性抗体。

钩体需氧，常用含兔血清培养基培养，培养的适宜温度为28~30℃，生长缓慢，约需1周以上。用幼龄豚鼠腹腔内接种分离，可显著提高分离阳性率。钩体抵抗力弱，在干燥环境下数分钟死亡，对常用的各种消毒剂均无抵抗力，极易被稀盐酸、70%乙醇、含氯石灰、苯酚和肥皂水所灭活。但在pH 7.0~7.5的潮湿土壤和水中，可存活1~3个月。

钩体的抗原结构复杂，全世界已发现24个血清群，200多个血清型，新菌型仍在不断发现中。我国已知有19群，74型，并有新群不断发现，常见的流行群是黄疸出血群（*Leptospira icterohemorrhagie*）、波摩那群（*L. pomona*）、犬群（*L. canicola*）、流感伤寒群（*L. grippotyphosa*）、澳洲群（*L. australis*）、秋季群（*L. autumnalis*）、七日群（*L. hebdomadis*）和爪哇群（*L. javania*）。波摩那群分布最广，是洪水型和雨水型的主要菌群；黄疸出血群毒力最强，是稻田型的主要菌群。钩体的型别不同，其毒力和致病性也不同。某些钩体的细胞壁含有内毒素样物质（*endotoxin-like substance*），有较强的致病作用。

【流行病学】

（一）传染源

钩体的动物宿主相当广泛，在我国证实有80多种动物，鼠类和猪是主要的储存宿主和传染源。鼠类以黑线姬鼠、黄胸鼠、褐家鼠和黄毛鼠为最重要，是我国南方稻田型钩体病的主要传染源。鼠感染钩体后带菌率高，带菌时间长，甚至终生带菌，由尿排出钩体污染水、土壤及食物。鼠类所带菌群主要为黄疸出血群，其次为波摩那群、犬群和流感伤寒群。猪是我国北方钩体病的主要传染源。猪带菌率高，排菌时间长和排菌量大，与人接触密切，易引起洪水型或雨水型流行。猪带钩体主要是波摩那群，其次是犬群和黄疸出血群。犬的带菌率也较高，由于犬的活动范围大，因而污染面广，是造成雨水型流行的重要传染源。犬带钩体主要是犬群，其毒力较低，所致钩体病较轻。牛、羊、马等亦能长期带菌，但其传染源作用远不如猪和犬重要。人带菌时间短，排菌量小，人尿为酸性不宜钩体生存，故一般认为人作为传染源的意义不大。

笔记

(二) 传播途径

直接接触病原体是主要的途径,带钩体动物排尿污染周围环境,人与环境中污染的水接触是本病的主要感染方式。皮肤,尤其是破损的皮肤和黏膜是钩体最主要入侵途径。在饲养或屠宰家畜过程中,可因接触病畜或带菌牲畜的排泄物、血液和脏器等而受感染。亦有个别经鼠、犬咬伤,护理患者,实验室工作人员感染的报道。经食物传播吃了被鼠尿污染的食物和水,经口腔和食管黏膜而感染。

(三) 人群易感性

人对钩体普遍易感,感染后可获较强同型免疫力。感染后免疫力型的特异性明显,因而有第二次感染的报道;但部分型间或群间也有一定的交叉免疫。新入疫区人口的发病率往往高于疫区居民,病情也较重。

(四) 流行特征

1. 地区分布 本病分布广泛,几乎遍及世界各地,热带、亚热带地区流行较为严重。我国除新疆、甘肃、宁夏、青海外,其他地区均有本病散发或流行,尤以西南和南方各省多见。

2. 季节分布 主要流行于夏、秋季,6~10 月发病最多。但全年均可发生。

3. 年龄、性别及职业分布 青壮年为主,男性高于女性。疫区儿童亦易感染。多发生于农民、渔民、屠宰工人、野外工作者和矿工等。

4. 流行形式 主要为三个类型:稻田型,雨水型,洪水型,其主要特征见表 6-1。

表 6-1 钩体病主要流行类型及其特点

	稻田型	雨水型	洪水型
主要传染源	鼠类	猪与犬	猪
主要菌群	黄疸出血群	波摩那群	波摩那群
传播因素	鼠尿污染	暴雨积水	洪水淹没
感染地区	稻田、水塘	地势低洼村落	洪水泛滥区
发病情况	较集中	分散	较集中
国内地区	南方水稻耕作区	北方和南方	北方和南方
临床类型	流感伤寒型 黄疸出血型 肺出血型	流感伤寒型	流感伤寒型 少数脑膜脑炎型

【发病机制与病理解剖】

钩体经破损或正常皮肤与黏膜侵入人体后,经淋巴管或直接进入血流繁殖产生毒素,约 3~7 天内形成钩体败血症(leptospiremia)。起病约 3~14 天,钩体进入内脏器官,使其受到不同程度损害,造成中期多个器官损伤。多数患者为单纯败血症,内脏器官损害轻,少数患者有较重的内脏损害,出现肺出血、黄疸、肾衰竭、脑膜脑炎等。起病后数天至数月为恢复期或后发症期,因免疫病理反应,可出现后发热、眼后发症和神经系统后发症等。

钩体病病情轻重与菌型和人体免疫状态有关。毒力强的钩体常引起黄疸、出血或其他严重表现;而毒力弱者很少引起黄疸与出血。但病情轻重更决定于机体的免疫状态、初入疫区而患病者,病情较重;久居疫区者或接受免疫接种者,病情多较轻。同一菌型可引起不同的临床表现,不同菌型也可引起相同的临床表现。本病临床表现复杂,病情轻重不一,临床上因某一器官病变突出,而出现不同临床类型。

钩体病的病变基础是全身毛细血管感染中毒性损伤。病理解剖的特点是机体器官功能障碍的严重程度但组织形态变化轻微。轻症者常无明显器官、组织损伤或损伤较轻,重症者则可

笔记

有下列病理改变。肝脏可有肿大，包膜下出血；肝细胞浑浊肿胀，脂肪变性、坏死；炎性细胞浸润，胆小管内胆汁淤滞；肺脏常见病变为肺弥漫性点状出血。光镜下可见肺毛细血管广泛充血，支气管腔和肺泡充满红细胞。电镜可观察毛细血管未见裂口，但血管内皮细胞间隙增宽。肺弥漫性出血的机制是非破裂性弥漫性肺毛细血管漏出性出血。钩体及其毒素作用于肺毛细血管导致肺微循环障碍，因凝血机制不正常，形成双肺弥漫性大出血。肾脏见肾肿大；肾小管上皮细胞变性坏死；间质水肿，可见单核细胞、淋巴细胞浸润和小出血，间质性肾炎是钩体病肾脏的基本病变。脑膜与脑实质有血管损伤和炎性浸润，表现为脑膜炎和脑炎。钩体血症期间，钩体容易穿过血脑屏障进入脑脊液。心脏心包膜有出血点；间质炎症和水肿；心肌坏死及肌纤维溶解。肌肉以腓肠肌病变为明显，表现为肿胀、横纹消失、出血及炎性细胞浸润。

【临床表现】

潜伏期7~14天，长至28天，短至2天。典型的临床经过可分为3期：早期、中期和后期。

（一）早期（钩体败血症期）

在起病后3天内，为早期钩体败血症阶段，主要为全身感染中毒表现。急起发热，伴畏寒或寒战，体温39℃左右，多为稽留热，部分患者为弛张热。热程约7天，亦可达10天。脉搏增快。头痛明显，一般为前额部。全身肌肉酸痛，包括颈、胸、腹、腰背肌和腿肌。其中第1病日即可出现腓肠肌疼痛，轻者仅感小腿胀，轻度压痛；重者疼痛剧烈，不能行走，甚至拒按，有一定的特征性。乏力显著，特别是腿软明显，甚至不能站立和行走。发病第1天即可出现眼结膜充血，以后迅速加重，可发生结膜下出血。病后第2天出现浅表淋巴结肿大，以腹股沟淋巴结多见，其次是腋窝淋巴结群。一般为黄豆或蚕豆大，个别也可大如鸽蛋。质较软，有压痛，但无红肿和化脓。其他还可有咽部疼痛和充血，扁桃体肿大，软腭小出血点，恶心，呕吐，腹泻，肝脾轻度肿大等。

（二）中期（器官损伤期）

起病后3~10天，为症状明显阶段，其表现因临床类型而异。

1. 流感伤寒型　无明显器官损害，是早期临床表现的继续，经治疗热退或自然缓解，病程一般5~10天。此型最多见。

2. 肺出血型　在早期感染中毒表现的基础上，于病程3~4天开始，病情加重而出现不同程度的肺出血。

(1) 肺出血轻型：痰中带血或咯血，肺部无明显体征或闻及少许啰音，X线胸片仅见肺纹理增多、点状或小片状阴影，经及时而适当治疗较易痊愈。

(2) 肺弥漫性出血型（massive pulmonary hemorrhage）：原称肺大出血型。本型是在渐进性变化的基础上突然恶化，来势猛，发展快，是近年无黄疸型钩体病的常见死因，其进展可分为以下3期：

1）先兆期：患者气促、心慌、烦躁，呼吸、脉搏进行性增快；肺部呼吸音增粗，双肺可闻及散在而逐渐增多的湿啰音，可有血痰或咯血。X线胸片可见散在点片状阴影或小片融合。此期治疗及时，病情尚易逆转。

2）出血期：若患者在先兆期未得到及时有效治疗，患者出现极度烦躁、气促、发绀；有窒息和恐惧感；呼吸、心率显著加快，第1心音减弱或呈奔马律，双肺满布湿啰音，多数有不同程度的咯血。X线胸片双肺广泛点片状阴影或大片融合。救治难度很大。

3）垂危期：如病情未得到控制，可在1~3小时或稍长时间内迅速加剧，表现为神志不清、神志恍惚或昏迷；呼吸不规则，高度发绀；大量咯血，继而可在口鼻涌出不凝泡沫状血液，迅即窒息死亡。亦有患者咯血不多，而在进行人工呼吸或死后搬动时才从口鼻涌出大量血液。

以上3期演变，短则数小时，长则24小时，有时3期难以截然划分。偶有暴发起病者，可迅速出现肺弥漫性出血而死亡。

笔记

3. 黄疸出血型　此型又称外耳病(Weil disease)。于病程 4~8 天后出现进行性加重的黄疸、出血和肾损害。

(1) 肝损害：患者食欲减退，恶心、呕吐；血清丙氨酸转氨酶(ALT)升高、黄疸于病程第 10 天左右达到高峰；肝脏轻至中度肿大，触痛；部分患者有轻度脾大。轻症者预后较好；重型者黄疸达正常值 10 倍以上，可出现肝性脑病，多有明显出血和肾衰竭，预后较差。

(2) 出血：常见为鼻出血，皮肤、黏膜瘀点、瘀斑，咯血，尿血，阴道流血，呕血，严重者有消化道大出血，从而引致休克或死亡。少数患者在黄疸高峰期出现肺弥漫性出血而死亡。

(3) 肾脏损害：轻者仅少量蛋白尿，镜下血尿，少量白细胞和管型。重者出现肾衰竭，表现为少尿、大量蛋白尿和肉眼血尿、电解质紊乱、氮质血症与尿毒症。肾衰竭是黄疸出血型的主要原因，占死亡病例的 60%~70%。

4. 肾衰竭型　各型钩体病都可有不同程度肾损害的表现，黄疸出血型的肾损害最为突出。单纯肾衰竭型较少见。

5. 脑膜脑炎型　出现严重头痛，烦躁，颈抵抗，克氏征、布氏征阳性等脑膜炎表现，以及嗜睡、神志不清、谵妄、瘫痪、抽搐与昏迷等脑炎表现。严重者可发生脑水肿、脑疝及呼吸衰竭。脑脊液检查压力增高，蛋白增加，白细胞多在 500×10^6/L 以下，以淋巴细胞为主，糖正常或稍低，氯化物正常。脑脊液中分离到钩体的阳性率较高。仅表现为脑膜炎者预后较好；脑膜脑炎者往往病情重，预后较差。

(三) 后期(恢复期或后发症期)

少数患者退热后于恢复期可再次出现症状和体征，称钩体后发症。

1. 后发热　热退后 1~5 天，再次出现发热，38℃左右，不需抗生素治疗，经 1~3 天而自行退热。后发热与青霉素剂量、疗程无关。

2. 眼后发症　多发生于波摩那群钩体感染，退热后 1 周至 1 个月出现。以葡萄膜炎、虹膜睫状体炎常见，也有虹膜表层炎、球后视神经炎或玻璃体混浊等。

3. 反应性脑膜炎　少数患者在后发热的同时出现脑膜炎表现，但脑脊液钩体培养阴性，预后良好。

4. 闭塞性脑动脉炎　病后半个月至 5 个月出现，表现为偏瘫、失语、多次反复短暂肢体瘫痪。脑血管造影证实有脑基底部多发性动脉狭窄。

【实验室检查】

(一) 一般检查

血白细胞总数和中性粒细胞轻度增高或正常。约 2/3 的患者尿常规有轻度蛋白尿，镜检可见红细胞、白细胞及管型。重型患者可有外周血中性粒细胞核左移，血小板数量下降。

(二) 血清学检查

1. 显微凝集试验(microscopic agglutination test, MAT)　检测血清中存在特异性抗体，一般在病后 1 周出现阳性，15~20 天达高峰。1 次凝集效价≥1∶400，或早、晚期两份血清比较，效价增加 4 倍即有诊断意义。此法是目前国内最常用钩体血清学诊断方法。

2. 酶联免疫吸附试验(ELISA)　近年国外已较广泛应用 ELISA 测定血清钩体 IgM 抗体，其特异性和敏感性均高于显微凝集试验。该法还可用于检测脑脊液中的钩体 IgM 抗体，在鉴定原因不明脑膜炎的病因方面有较高的价值。

(三) 病原学检查

1. 血培养　发病 1 周内抽血接种于柯氏培养基，28℃培养 1~8 周左右，阳性率为 20%~70%。由于培养时间长，对急性期患者帮助不大。

笔记

2. 分子生物学检查　应用聚合酶链反应(PCR)可特异、敏感、简便、快速检测全血、血清、脑

脊液(发病7~10天)或尿液(发病2~3周)中的钩体DNA。适于钩体病发生血清转换前的早期诊断。

【诊断】

(一)流行病学资料

流行地区、流行季节、易感者在最近28天内有接触疫水或接触病畜史。

(二)临床表现

急起发热、全身酸痛、腓肠肌疼痛与压痛,腹股沟淋巴结肿大;或并发有肺出血、黄疸、肾损害、脑膜脑炎;或在青霉素治疗过程中出现赫氏反应等。

(三)实验室检查

特异性血清学检查或病原学检查阳性,可明确诊断。

【鉴别诊断】

根据不同的临床类型进行鉴别。流感伤寒型需与上感、流感、伤寒、败血症等鉴别;肺出血型应与肺结核咯血和大叶性肺炎鉴别;黄疸出血型与急性黄疸型病毒性肝炎、肾综合征出血热、急性溶血性贫血相鉴别;脑膜脑炎型需与病毒性脑膜脑炎、化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎等鉴别。

【预后】

与病情轻重、治疗早晚和正确与否有关。轻症者预后良好;起病2天内接受抗生素和对症治疗,恢复快,病死率低。重症者,如肺弥漫性出血型,肝、肾衰竭或未得到及时、正确处理者,其预后不良,病死率高。葡萄膜炎与脑内动脉栓塞者,可遗留长期眼部和神经系统后遗症。

【治疗】

(一)一般治疗

早期卧床休息,给予易消化、高热量饮食,补充液体和电解质,高热酌情给予物理降温,并加强病情观察与护理。

(二)病原治疗

杀灭病原菌是治疗本病的关键和根本措施,因此强调早期应用有效的抗生素。钩体对多种抗菌药物敏感,如青霉素、庆大霉素、四环素、第三代头孢菌素和喹诺酮类等。

1. 青霉素 为治疗钩体病首选药物。常用剂量为40万U,每6~8小时肌内注射1次,疗程7天,或至退热后3天。由于青霉素首剂后患者易发生赫氏反应,有人主张青霉素以小剂量肌内注射开始,首剂5万U,4小时后10万U,渐过渡到每次40万U。或者在应用青霉素的同时静脉滴注氢化可的松200mg,以避免赫氏反应。

赫氏反应是一种青霉素治疗后加重反应,多在首剂青霉素后半小时至4小时发生,是因为大量钩体被青霉素杀灭后释放毒素所致,当青霉素剂量较大时,容易发生。故用青霉素治疗钩体病时,宜首剂小剂量和分次给药。其表现为患者突然出现寒战、高热,头痛、全身痛,心率和呼吸加快,原有症状加重,部分患者出现体温骤降、四肢厥冷。一般持续30分钟至1小时。因可诱发肺弥漫性出血,须高度重视。赫氏反应亦可发生于其他钩体敏感抗菌药物的治疗过程中。

2. 庆大霉素 对青霉素过敏者可改用庆大霉素8万U,每8小时肌内注射1次,疗程同青霉素。

3. 四环素 0.5g,每6小时口服1次,疗程5~7天。

(三)对症治疗

对于较重钩体病患者均宜常规给予镇静剂,如地西泮、苯巴比妥、异丙嗪或氯丙嗪,必要时

笔记

2~4 小时可重复 1 次。

1. 赫氏反应 尽快使用镇静剂，以及静脉滴注或静脉注射氢化可的松

2. 肺出血型 尤其是肺弥漫性出血型，及早加强镇静剂使用，及早给予氢化可的松缓慢静脉注射，对严重者，每天用量可达 1000~2000mg。根据心率、心音情况，可给予强心药毛花苷 C。应注意慎用升压药和提高血容量的高渗溶液，补液不宜过快过多，以免加重出血。

3. 黄疸出血型 加强护肝、解毒、止血等治疗，可参照病毒性肝炎的治疗。如有肾功能衰竭，可参照急性肾功能衰竭治疗。

（四）后发症治疗

1. 后发热、反应性脑膜炎 一般采取简单对症治疗，短期即可缓解。

2. 葡萄膜炎 可采用 1% 阿托品或 10% 去氧肾上腺素滴眼扩瞳，必要时可用肾上腺糖皮质激素治疗。

3. 闭塞性脑动脉炎 大剂量青霉素联合肾上腺糖皮质激素治疗，辅以血管扩张药物等。

【预防】

采取综合性预防措施，灭鼠、管理好猪、犬和预防接种是控制钩体病流行和减少发病的关键。

（一）控制传染源

1. 灭鼠 鼠类是钩体病的主要储存宿主，疫区应因地制宜，采取各种有效办法尽力消灭田间鼠类，同时也要消灭家舍鼠类。

2. 猪的管理 开展圈猪积肥，不让畜尿粪直接流入附近的水沟、池塘、稻田；防止雨水冲刷；加强检疫；畜用钩体疫苗预防注射等。

3. 犬的管理 消灭野犬，拴养家犬，进行检疫。

（二）切断传播途径

1. 改造疫源地 开沟排水，消除死水，在许可的情况下，收割水稻前 1 周放干田中积水。兴修水利，防止洪水泛滥。

2. 环境卫生和消毒 牲畜饲养场所、屠宰场等应搞好环境卫生和消毒工作。

3. 注意防护 流行地区、流行季节，人们不要在池沼或水沟中捕鱼、游泳、嬉戏，减少不必要的疫水接触。工作需要时，可穿长筒橡皮靴，戴胶皮手套。

（三）保护易感人群

1. 预防接种 在常年流行地区采用多价钩体菌苗接种，目前常用的钩体疫苗是一种灭活全菌疫苗。对易感人群在钩体病流行前 1 个月完成菌苗接种，一般是 4 月底或 5 月初。接种后 1 个月左右产生免疫力，该免疫力可保持 1 年左右。

2. 药物预防 对进入疫区短期工作的高危人群，可服用多西环素预防，0.2g，每周 1 次。对高度怀疑已受钩体感染但尚无明显症状者，可每天肌内注射青霉素 80 万 ~120 万 U，连续 2~3 天。

（韦　嘉）

参考文献

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infetious Disease. 7th ed, New York: Churchill Livingstone, 2009.

2. Bharti AR. Lepospiraosis: a zoonotic diseases of global importance. Lancet, 2003, 3(12): 757-771.

3. 杨绍基，任红. 传染病学. 第 7 版. 北京：人民卫生出版社，2008

笔记

第二节　梅　　毒

梅毒（syphilis）是由梅毒螺旋体（苍白螺旋体）引起的一种全身慢性传染病，主要通过性接触传播。临床表现复杂，可侵犯全身各器官，造成多器官损害。早期主要侵犯皮肤黏膜，晚期可侵犯血管、中枢神经系统及全身各器官。可通过胎盘传染给胎儿。

【病原学】

梅毒螺旋体（*Treponemiapallidum*，TP），1905年被发现，在分类学上属螺旋体目（*Spirochaetales*），密螺旋体科（*Treponemataceae*），密螺旋体属（*Genus Treponema*）。TP通常不易着色，故又称苍白螺旋体，由8~14个整齐规则、固定不变、折光性强的螺旋构成，长4~14μm，宽0.2μm，以旋转、蛇行、伸缩三种方式运动。TP系厌氧微生物，离开人体不易生存。煮沸、干燥、日光、肥皂水和普通消毒剂均可迅速将其杀灭，但其耐寒力强。

【流行病学】

梅毒呈世界性流行，据WHO估计，全球每年约有1200万新发病例，主要集中在南亚、东南亚和次撒哈拉非洲。于1505年经印度传入我国广东省，至今已近500年。

（一）传染源

梅毒是人类特有的疾病，显性和隐性梅毒患者均是传染源，感染者的皮损分泌物、血液中含大量TP。

（二）传播途径

患者的皮损、血液、精液、乳汁和唾液中均有TP存在。其常见传播途径有以下几种：

1. 性接触传染　约95%患者通过性接触由皮肤黏膜微小破损传染。

2. 垂直传播　妊娠4个月后TP可通过胎盘及脐静脉由母体传染给胎儿。分娩过程中新生儿通过产道时皮肤擦伤处发生接触性感染。

3. 其他途径　冷藏3天以内的梅毒患者血液仍具有传染性，可经医源性途径输入此种血液发生感染；少数患者可通过接吻、握手、哺乳或接触污染衣物、用具而感染。

【发病机制与病理解剖】

1. 闭塞性动脉内膜炎和小血管周围炎　闭塞性动脉内膜炎指小动脉内皮细胞及纤维细胞增生，使管壁增厚、血管腔狭窄闭塞。小血管周围炎指围管性单核细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润。

2. 树胶样肿　又称梅毒瘤（syphiloma）。该肉芽肿质韧而有弹性，如树胶，故得名树胶样肿（gumma）。镜下结构似结核结节，中央为凝固性坏死，形态类似干酪样坏死，但坏死不如干酪样坏死彻底，弹力纤维尚保存。

【临床表现】

（一）梅毒的临床分型与分期

根据传播途径的不同可分为获得性（后天）梅毒和胎传（先天）梅毒；根据病程的不同又可分为早期梅毒和晚期梅毒（图6-1）。

（二）潜伏期

潜伏期一般为9~90天，此期的临床血清反应呈阳性，但无明显症状。

（三）临床症状

1. 潜伏梅毒　感染梅毒后经过一定的活动期，由于机体免疫力增强或不规则治疗的影响，

笔记

症状暂时消退，但未完全治愈，梅毒血清反应仍阳性，且脑脊液检查正常，此阶段称为潜伏梅毒。感染两年以内者称早期潜伏梅毒；感染两年以上者称晚期潜伏梅毒。

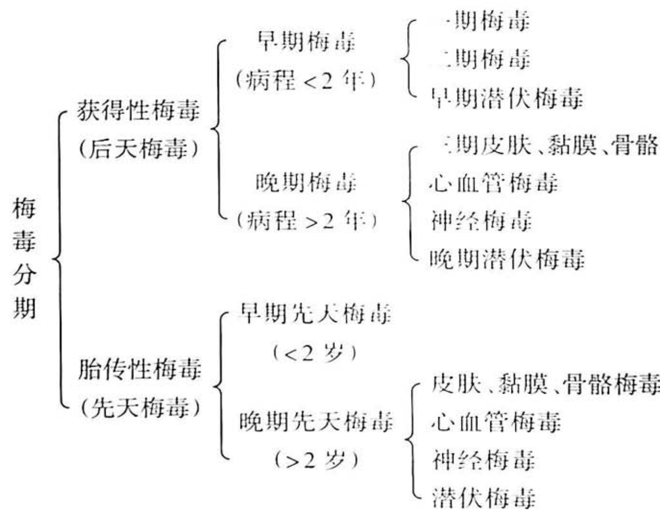


图 6-1 梅毒的临床分型与分期

2. 一期梅毒 主要表现为硬下疳，发生于不洁性交后约2~4周，常发生在外生殖器，少数发生在唇、咽、宫颈等处，同性恋男性常见于肛门或直肠。硬下疳常为单个，偶为多个，初为丘疹或浸润性红斑，继之轻度糜烂或呈浅表性溃疡，其上有少量黏液性分泌物或覆盖灰色薄痂，边缘隆起，周边及基底部呈软骨样硬度，直径为1~2cm，圆形，呈牛肉色，局部淋巴结肿大。疳疮不经治疗，可在3~8周内自然消失，而淋巴结肿大持续较久。

3. 二期梅毒 由于TP从淋巴系统进入血液，在体内播散后出现全身症状，在感染后7~10周，可有低热、头痛、肌肉和关节痛等，也可伴肝脾肿大及全身淋巴结肿大。

（1）梅毒疹：皮疹通常缺乏特异性，可为红斑、丘疹、斑丘疹、斑块、结节、脓疱或溃疡等，大多数泛发，不痒或轻微瘙痒。

（2）复发性梅毒疹：原发性梅毒疹自行消退后，约20%的二期梅毒患者将于1年内复发，二期梅毒的任何症状均可重新出现，以环状丘疹最为多见。

（3）黏膜损害：约50%的患者出现黏膜损害，发生在唇、口腔、扁桃体及喉，表现为黏膜斑或黏膜炎，并伴有渗出或灰白膜，黏膜红肿。

（4）梅毒性脱发：约占患者的10%。多为稀疏性，边界不清，如虫蚀样，少数为弥漫样。

（5）骨关节损害：骨膜炎、骨炎、骨髓炎及关节炎，伴有局部疼痛。

（6）眼梅毒：主要表现为梅毒性虹膜炎、虹膜睫状体炎、脉络膜炎、视网膜炎等，常为双侧。

（7）神经梅毒：多无明显症状，但脑脊液异常，脑脊液快速血浆反应素环状卡片试验（RPR）阳性。可有脑膜炎症状。

（8）全身浅表淋巴结肿大。

4. 三期梅毒 1/3的显性梅毒螺旋体感染发生三期梅毒，其中晚期梅毒15%为良性，15%~20%为恶性。

（1）皮肤黏膜损害：结节性梅毒疹好发于头皮、肩胛、背部及四肢的伸侧。树胶样肿常发生在下肢，表现为深溃疡形成，萎缩样瘢痕；发生在上额部时，常引起组织坏死、穿孔；发生于鼻中隔者则骨质破坏，形成马鞍鼻；发生于舌部者表现为穿凿性溃疡；阴道损害常形成溃疡，进而引起膀胱阴道漏或直肠阴道漏等。

（2）近关节结节：是梅毒性纤维瘤缓慢生长的皮下纤维结节，呈对称性分布、大小不等，表皮正常，触之质硬，无痛，不活动，不破溃，无炎症表现，可自行消退。

（3）心血管梅毒：主要侵犯主动脉弓部位，发生主动脉瓣闭锁不全，即梅毒性心脏病。

（4）神经梅毒：发生率约10%，多发生于感染TP后10~20年。可无症状，也可发生梅毒性脑膜炎、脑血管梅毒、脑膜树胶样肿、麻痹性痴呆。

5. 先天性梅毒 是母体内的TP由血液通过胎盘传入到胎儿血液中，导致胎儿感染。多发生在妊娠4个月后。发病年龄小于2岁者称早期先天性梅毒，大于2岁者称晚期先天性梅毒。

笔记

先天性梅毒不发生硬下疳，常有严重的内脏损害，对患儿的健康影响很大，病死率高。

(1) 早期先天性梅毒：多在出生后2周~3个月内出现症状。表现为消瘦，皮肤松弛多皱褶，哭声嘶哑，发育迟缓，常因鼻炎而导致呼吸、哺乳困难。皮肤损害可表现为斑疹、斑丘疹、水疱、大疱、脓疱等，多分布在头面、肢端、口周皮肤，口周可见皲裂，愈后留有辐射状瘢痕。

(2) 晚期先天性梅毒：患儿发育不良，智力低下，皮肤黏膜损害与成人相似。

(3) 胎传潜伏梅毒：先天性梅毒未经治疗，无临床症状，而血清反应呈阳性。

【实验室检查】

(一) 暗视野显微镜检查

暗视野显微镜检查是一种检查TP的方法。它便于检查苍白螺旋体，对早期梅毒的诊断有十分重要的意义。

(二) 梅毒血清学检测

1. 非梅毒螺旋体血清试验 这类试验的抗原分为心磷脂、卵磷脂和胆固醇的混悬液，用来检测抗心磷脂抗体。可用作临床筛选，并可作定量，用于疗效观察。

2. 梅毒螺旋体血清试验 包括：①荧光螺旋体抗体吸收试验(FTA-ABS)；②梅毒螺旋体血凝试验(梅毒螺旋体HA)；③梅毒螺旋体制动试验(梅毒螺旋体I)等。这类试验特异性高，主要用于诊断试验。

(三) 梅毒螺旋体-IgM抗体检测

梅毒螺旋体-IgM阳性的一期梅毒患者经过青霉素治疗后，约2~4周梅毒螺旋体-IgM消失。二期梅毒梅毒螺旋体-IgM阳性患者经过青霉素治疗后，约2~8个月之内IgM消失。由于IgM抗体分子较大，母体IgM抗体不能通过胎盘，因此如果婴儿梅毒螺旋体-IgM阳性则表示已被感染。

(四) 脑脊液检查

检查项目应包括：细胞计数、总蛋白测定、VDRL试验及胶体金试验。

【并发症】

1. 黏膜病变易发展为慢性间质性舌炎，是一种癌前病变，应严格观察。
2. 心血管病变可相继发生单纯性主动脉炎、主动脉瓣关闭不全、心肌梗死、主动脉瘤或猝死等。
3. 神经梅毒发病缓慢，可发生脊髓膜炎，可压迫脊髓导致痉挛、瘫痪。

【诊断】

(一) 病史

包括有无不洁性交史，婚姻配偶或性伴侣有无梅毒。已婚妇女有无早产、流产、死产史，父母兄弟姐妹有无性病。

(二) 体格检查

应做全面检查，对感染时间较短的患者应注意检查其皮肤、黏膜、外阴、肛门、口腔等处。对感染较长的患者除检查其皮肤黏膜外应注意检查心血管、神经系统、眼、骨骼等。

(三) 实验室检查

暗视野显微镜检查：早期梅毒皮肤黏膜损害可查到梅毒螺旋体；梅毒血清试验：用非螺旋体抗原试验做初试，如阴性，若怀疑为梅毒患者，应进一步检查；如果阳性，结合病史及体格检查符合梅毒，可以确定诊断。

笔记

【鉴别诊断】

(一) 梅毒硬下疳同软下疳的鉴别(表 6-2)

表 6-2 梅毒硬下疳同软下疳的鉴别

项目	硬下疳	软下疳
潜伏期	平均 2~4 周	2~5 天
数目	单发多	多发
边界	清	穿凿潜行
基底	浅、光滑、苔藓样	较深、不平、颗粒状
分泌物	浆液性、量少	脓性、量多、自体接种
硬度	软骨样	柔软
局部症状	无痛、无痒	痛
周围淋巴结	肿大不硬、不化脓	肿大硬、化脓
愈后	无瘢痕	有瘢痕
病原体	苍白螺旋体	杜克莱嗜血杆菌
梅毒血清学反应	阳性	阴性

(二) 硬下疳同固定性药疹的鉴别

固定性药疹多有服用磺胺类等药物过敏史,既往可能有生殖器部位局限性溃疡史。溃疡边界欠清,附近组织水肿,有渗出,瘙痒,停药及抗过敏可迅速痊愈。

(三) 硬下疳同生殖器疱疹并发局部感染相鉴别

生殖器疱疹的基本临床过程是局部出现红斑,伴感觉异常,继之形成水疱,数天后破溃,并发细菌感染者溃疡有脓性分泌物,多有既往发病史等。

【预后】

1. 早期梅毒经过规范的治疗,硬下疳可达到根治,二期梅毒疹经规范治疗,皮疹消失,无功能性障碍。

2. 晚期皮肤黏膜、骨、关节梅毒　经规范治疗能够痊愈,形成瘢痕,功能障碍部分得到恢复,有些损害如鼻骨的树胶肿、上腭穿孔等则不能恢复。

3. 心血管梅毒　如出现心衰、心绞痛发生则不能达到根治。主动脉弓降段的梅毒性动脉瘤,经抗 TP 治疗,可使病情稳定,不再恶化。

4. 早期神经梅毒的脑顶部脑膜炎、脑底部脑膜炎、横断性脊髓炎、脑动脉炎如不严重,经治疗后有望全部或部分恢复功能,严重者治疗则多无裨益。

【治疗】

(一) 治疗原则

强调早期诊断,早期治疗,疗程规则,剂量足够。青霉素,如水剂青霉素、普鲁卡因青霉素、苄星青霉素等为首选药物。对青霉素过敏者可选四环素、红霉素等。部分患者青霉素治疗之初可能发生赫氏反应(Jarish-Herxheimer reaction,J-HR),可由小剂量开始加以防止。

(二) 治疗方案的选择

1. 早期梅毒　苄星青霉素 G 240 万 U,臀部肌注,1 次 / 周,连续 2~3 次;或普鲁卡因青霉素 G 80 万 U/ 天肌注,连续 10~15 天。青霉素过敏者可选用头孢曲松钠 1.0g/d 静滴,连续 10~14 天,或连续口服四环素类药物(多西环素 100mg 每日 2 次;米诺环素 100mg 每日 2 次)15 天;或连续

笔记

口服大环内酯类药物(阿奇霉素 0.5g 每日 1 次或红霉素 0.5g 每日 4 次)15 天。

2. 晚期梅毒 苄星青霉素 G 240 万 U，分两侧臀部肌注，1 次 / 周，连续 3~4 次；或普鲁卡因青霉素 G 80 万 U/d 肌注，连续 20 天。青霉素过敏者可用四环素类或大环内酯类药物 30 天，剂量同上。

3. 心血管梅毒 应住院治疗，对于并发心衰者，应控制心衰后再进行抗 TP 治疗。为避免赫氏反应，抗 TP 治疗前 1 天应开始口服泼尼松，连续 3 天。首先选用水剂青霉素 G 肌注，剂量第 1 天 10 万 U、第 2 天 20 万 U(分 2 次)、第 3 天 40 万 U(分 2 次)；第 4 天起肌注普鲁卡因青霉素 G 80 万 U/d，连续 15 天为 1 个疗程，共 2 个疗程，疗程间间歇 2 周。青霉素过敏者处理同上。

4. 神经梅毒 应住院治疗，为避免赫氏反应，应口服泼尼松(同上)。首先选用水剂青霉素 G 1200 万 ~2400 万 U/d，分 4~6 次静滴，连续 10~14 天，继以苄星青霉素 G 240 万 U 肌注，1 次 / 周，连续 3 次；或普鲁卡因青霉素 G 240 万 U/d 肌注，同时口服丙磺舒(2.0g/d，分 4 次)连续 10~14 天，继以苄星青霉素 G 240 万 U 肌注，1 次 / 周，连续 3 次。青霉素过敏者处理同上。

5. 妊娠梅毒 根据孕妇梅毒的分期不同，采用相应的方案进行治疗，用法及用量与同期其他梅毒患者相同，但妊娠初 3 个月及妊娠末 3 个月各进行 1 个疗程的治疗。青霉素过敏者选用红霉素类药物口服。

6. 先天梅毒

(1) 早期先天梅毒：脑脊液异常者选用水剂青霉素 G 10 万 ~15 万 U/(kg· d)，分 2~3 次静滴，连续 10~14 天；或普鲁卡因青霉素 G 5 万 U/(kg·d)肌注，连续 10~14 天。脑脊液正常者选用苄星青霉素 G 5 万 U/(kg·d)肌注。无条件检查脑脊液者按脑脊液异常者的方案进行治疗。

(2) 晚期先天梅毒：水剂青霉素 G 20 万 ~30 万 U/(kg·d)，分 4~6 次静滴，连续 10~14 天；或普鲁卡因青霉素 G 5 万 U/(kg·d)肌注，连续 10~14 天为 1 个疗程，可用 1~2 个疗程。较大儿童的青霉素剂量不应超过成人同期患者剂量。青霉素过敏者选用红霉素，20~30mg/(kg·d)，分 4 次口服，连续 30 天。

【预防】

杜绝不正当的性行为，提倡洁身自爱。若有可疑梅毒接触史，应及时进行梅毒血清试验，以便及时发现，及时治疗；对可疑患者均应进行预防检查，行梅毒血清试验；发现梅毒患者必须强迫进行隔离治疗；对可疑患梅毒的孕妇，应及时给予预防性治疗，以防感染给胎儿。

(武淑环)

参考文献

1. 张学军. 皮肤性病学. 第 7 版. 北京：人民卫生出版社，2008.

2. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. MMWR，2010，59(RR12)：26-38

3. 俞春霞. 梅毒血清学试验在梅毒诊断中的应用. 中华医院感染学杂志，2011，21(1)：199-200

第三节 回 归 热

回归热(relapsing fever)是由回归热螺旋体(*Borrelia recurrentis*，包柔螺旋体)引起的急性虫媒传染病。临床特点是阵发性高热伴全身疼痛、肝脾大，重症有黄疸和出血倾向，短期热退

笔 记

呈无热间歇，数日后又反复发热，发热期与间歇期交替反复出现，故称回归热。根据传播媒介昆虫的不同，又分为虱传（流行性）回归热及蜱传（地方性）回归热。我国流行的主要是虱传回归热。

【病原学】

回归热螺旋体为疏螺旋体属，以虱为传播媒介的包柔螺旋体仅有一种，为回归热包柔螺旋体。以蜱为传播媒介的包柔螺旋体有10余种，亚洲和中国为波斯包柔螺旋体(*B.persica*)及拉迪什夫包柔螺旋体(*B.tatyshevi*)等。两种回归热的包柔螺旋体，在形态上难于区分，呈纤细的疏螺旋体，两端尖锐。长约5~20μm，宽0.2~0.5μm，有3~10个粗而不规则的螺旋(图6-2)。暗视野中可见弯曲、旋转的螺旋活动(图6-3)。在电镜下其由柱形菌体、轴缘和外膜三部分组成(图6-4)。回归热包柔螺旋体革兰染色阴性，吉姆萨染色呈紫红色，较红细胞着色略深。回归热包柔螺旋体在普通培养基上不能生长，须用含有血液、腹水或组织（兔肾）碎片的培养基，微需氧环境，37℃，2~3天螺旋体即可生长繁殖，但不易传代保存。在鸡胚绒毛尿囊膜上生长良好。

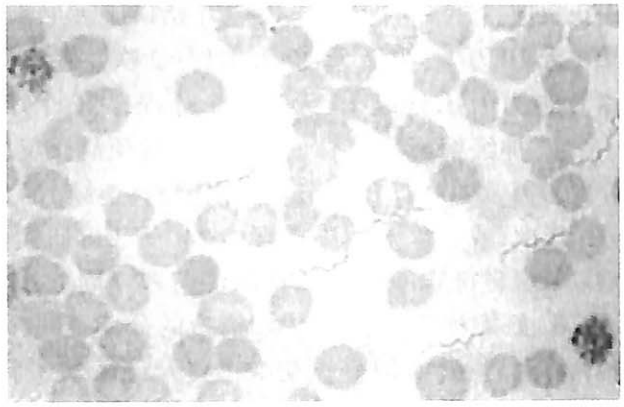


图6-2 回归热螺旋体镜下形态 350×246

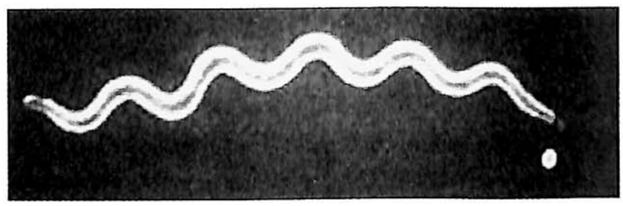


图6-3 螺旋体 300×156

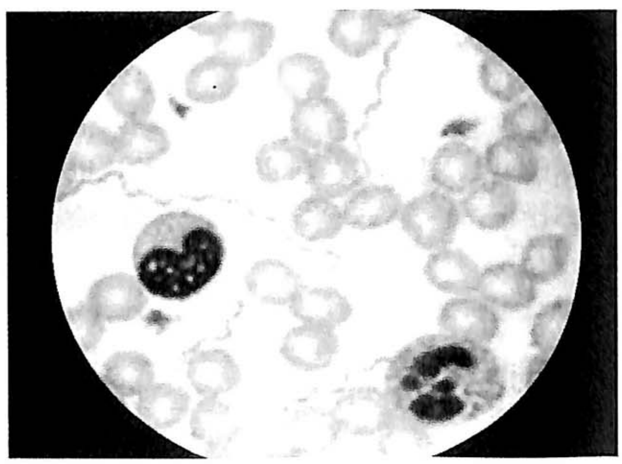


图6-4 回归热螺旋体镜下形态 350×246

回归热包柔螺旋体具有内毒素样活性。含有类属抗原和特异性抗原。其最大的特点是体表抗原极易变异。

回归热包柔螺旋体对低温抵抗力较强。在离体组织中，0~8℃环境下存活7天；在凝血块中0℃至少可存活100天。但对热、干燥和一般消毒剂均敏感。在56℃时30分钟即可杀灭。

【流行病学】

（一）传染源

患者是虱传回归热的唯一传染源，以人—体虱—人的方式传播。鼠类等啮齿动物既是蜱传回归热主要传染源又是贮存宿主，患者亦可为蜱传回归热传染源。

（二）传播途径

体虱是虱传回归热的主要媒介。虱吸吮患者血液5~6天后，螺旋体即自胃肠道进入体液中大量繁殖，但不进入唾腺、卵巢及卵。不经卵垂直传播。人被虱叮咬后因抓痒将虱体压碎，螺旋体自体腔内逸出，随皮肤创面进入人体，也可因污染手指接触眼结膜或鼻黏膜而导致发病。

蜱的生命远较虱为长，蜱的体腔、唾腺和粪便内均含有病原体。当蜱刺螫吸血时可直接将病原体从皮肤创口注入人体，其粪便和体腔内（压碎后）的病原体也可经皮肤破损处侵入

体内。

患者血液在发作间歇期仍具传染性，故输血亦可传播本病。

(三) 易感者

人群普遍易感，且发病率在性别、年龄间无明显差别。患病后的免疫力不持久，约 1 年后可再感染。

(四) 流行特征

虱传回归热分布于世界各地。冬、春季流行。新中国成立后，我国已很少有本病报道。不良卫生条件、居住拥挤等为发生本病的社会条件。蜱传回归热散发于世界各国的局部地区，以热带、亚热带地区为著。发病以春、夏季(4~8 月)为多，国内主要见于南疆、山西等地。

【发病机制与病理解剖】

回归热的发热和中毒症状与螺旋体血症有关。其发作及间歇之"回归"表现与机体免疫反应和螺旋体体表抗原变异有关。螺旋体通过皮肤、黏膜到达淋巴及血液循环。皮损局部可出现皮疹和痒感。在血循环中迅速生长繁殖，产生大量包括内毒素样物质等在内的代谢产物，导致发热和毒血症症状。当人体针对螺旋体产生以免疫球蛋白为主的特异性抗体如溶解素、凝集素、制动素等后，螺旋体即在单核 - 吞噬细胞系统内被吞噬和溶解，并从周围血中消失，高热骤退，转入间歇期；但血中病原体并未完全被杀灭，故仍具传染性。少数抗原性发生变异的螺旋体隐匿于肝、脾、骨髓、脑及肾等脏器中，逃避了机体的免疫清除，经繁殖并达一定数量再次入血，引起发热等临床症状，但较前次为轻。每次回归发作，螺旋体的抗原性均有变异，变异的抗原性又导致新的免疫应答，如此多次反复，引起发热间歇表现的回归热。复发次数愈多，产生特异性免疫范围愈广，病原体抗原变异范围愈加有限直至其抗原变异不能超越特异免疫作用的范围时，终将螺旋体消灭。

螺旋体及其代谢产物能破坏红细胞和损伤小血管内皮细胞以及激活补体、活化凝血因子等。导致溶血性黄疸、贫血、出血性皮疹及严重的腔道出血。

病变主要见于脾、肝、肾、心、脑、骨髓等，以脾的变化最为显著。脾大，质软，有散在的梗死、坏死灶及小脓肿，镜检可见吞噬细胞、浆细胞等浸润和单核 - 吞噬细胞系统增生。肝脏时有增大，可见散在的坏死灶、出血、弥漫性充血和混浊肿胀性退行性变。心脏有时呈弥漫性心肌炎。肾混浊肿胀、充血。肺出血。脑充血水肿，有时出血。

【临床表现】

(一) 虱传回归热

潜伏期为 7~8 天(1~14 天)，个别可长达 3 周。

1. 前驱期 1~2 天，可有畏寒、头痛、关节肌肉疼痛、精神不振、全身乏力及眩晕等前驱症状。

2. 发热期 多数患者起病急骤，最初有畏寒、寒战，数小时后体温达 38℃左右，伴有剧烈头痛及四肢、背部肌肉疼痛。1~2 天内迅速高达 40℃左右，呈稽留热，少数为弛张型或间歇型。剧烈头痛及全身肌肉骨骼疼痛为本病突出症状，尤以腓肠肌为著。部分患者可有鼻出血。高热期间还可出现谵妄、抽搐、神志不清等症状。严重者可有呕血、黑便等出血症状。面部及眼结膜充血、呼吸次数增加、肺底闻及啰音、脉快，可有奔马律及室性过早搏动，心脏扩大及心力衰竭也非罕见。约半数以上的病例脾脏明显增大，约 2/3 的病例肝脏肿大伴压痛，重症病例可出现黄疸。淋巴结可肿大。皮肤有时出现一过性点状出血性皮疹。少数病例可发生 DIC。高热一般持续 6~7 天。后体温下降，并伴有大量出汗，呈虚脱状态。血中螺旋体也常于退热前消失。

3. 间歇期 随着体温骤降，出汗甚多，患者除感觉虚弱外，症状减退或消失，但皮肤苍白，体温常低于 37℃，甚或低至 35℃。约经 4~8 天逐渐恢复正常体温。

笔记

4. 复发期 经7~9天的无热间歇期后，患者先出现低热，体温下降后又复上升，初发期的各种症状又重复出现。复发期发热的期限大致和第一次无热期相近，如以后再次复发，则发热期逐渐缩短而无热间歇期则愈见延长。一般在体温重复上升之前，血中即可再次出现螺旋体，但其数量常较初发期为少。

我国南方所见的虱传回归热病例大多只发作一次。其他地区的患者复发次数一般1~2次的为最多。亦有报道未经治疗的虱传回归热患者，复发次数平均为5~8次。

(二) 蜱传回归热

潜伏期4~9天(2~15天)。

临床表现与虱传回归热基本相同，但较轻。发病前在蜱叮咬的局部有炎症改变，初为斑丘疹，刺口有出血或小水疱，伴痒感，局部淋巴结可肿大。肝、脾增大较虱传回归热为少且缓慢。复发次数较多，大多发作2~4次。

【实验室检查】

(一) 外周血象

虱传回归热患者白细胞多增高，在(10~20)×10^9/L，中性粒细胞比例增加，间歇期恢复正常或偏低。蜱传回归热白细胞多正常。发作次数多者贫血常较严重，血小板可减少。

(二) 尿和脑脊液

尿中常有少量蛋白、红白细胞及管型。少数患者的脑脊液压力可稍增高，蛋白质和淋巴细胞增多。

(三) 血生化试验

血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高，严重者血清胆红素上升，有达170μmol/L者。

(四) 病原学检查

1. 暗视野检查在发热期采血涂片暗视野检查，可查到螺旋体。在滚动的红细胞附近很易发现活动的螺旋体。

2. 涂片检查用血液、骨髓或脑脊液同时涂厚片或薄片，吉姆萨或瑞特染色可查到红色或紫色螺旋体。

3. 动物接种取血1~2ml接种小鼠腹腔，逐日尾静脉采血，1~3天内即可检出螺旋体。

【并发症】

最常见的并发症为支气管肺炎。还可有虹膜睫状体炎、中耳炎、关节炎、偶见脑炎、脑膜炎及脾破裂出血等。

【诊断】

根据典型临床表现，结合有否体虱或野外作业和蜱叮咬史等流行病学资料，应考虑本病诊断。凡在流行地区和流行季节，有体虱或蜱叮咬，又有不规则间歇发热者，均应考虑有本病之可能。确诊有赖于查获病原螺旋体。国内已多年消灭本病，应警惕首发病例被忽略。

【鉴别诊断】

回归热应与布氏杆菌病、斑疹伤寒、钩端螺旋体病、疟疾、伤寒和肾综合征出血热等疾病相鉴别。一经复发，诊断较易确定。

【预后】

取决于治疗早晚、年龄及有无并发症。病死率约2%~6%，蜱传回归热病死率略低。儿童患

者预后良好。本病痊愈后免疫力维持时间不长，一年以后可再次感染。

【治疗】

（一）一般治疗及对症治疗

卧床休息。给予高热量流质饮食。补充足量液体和所需电解质。毒血症状严重者，可适当应用肾上腺皮质激素。

（二）病原治疗

四环素（tetracycline）为首选药物，成人每天2g，分4次服，热退后减量为每天1.5g，疗程7~10天。红霉素或氯霉素与四环素疗效相当。在应用抗生素治疗过程中，可能发生赫氏（Herxheimer）样反应，需及时采用肾上腺皮质激素治疗。

【预防】

本病最有效的预防措施是消灭体虱、改善个人卫生条件，流行区野外作业时须穿防护衣。

（一）管理传染源

患者必须住院隔离及彻底灭虱。隔离至体温正常后15天。接触者灭虱后医学观察14天。

（二）切断传播途径

灭虱、蜱及鼠。

（三）保护易感者

主要为个人防护，灭虱时要穿防护衣，在野外作业时必须穿防蜱衣，必要时可口服多西环素或四环素以防发病。

（赵英仁）

参考文献

1. 杨绍基，任红. 传染病学. 第7版. 北京：人民卫生出版社，2008.

2. Barbour AG. Relapsing fever and other Borrelia infections. In：Guerrant RL，Weller DH，Weller PF，eds. Tropical infectious diseases. Principles，pathogens & practice. Philadelphia：Churchill Livingstone，1999.

3. Diego Cadavid. Neuroborreliosis during relapsing fever：review of the clinical manifestations，pathology，and treatment of infections in humans and experimental animals. Clin Infect Dis，1998，26：151-164.

4. Michael F. Roles for phagocytic cells and complement in controlling relapsing fever infection. J Leukoc Biol，2009，86：727-736.

第四节 莱 姆 病

莱姆病（Lyme disease）是由伯氏疏螺旋体（*Bolrrelia burgdorferi*）引起的自然疫源性疾病，硬蜱虫叮咬人传播。临床上表现为皮肤、神经、关节和心脏等多脏器、多系统受损。早期以慢性游走性红斑为主，中期表现为神经系统及心脏异常，晚期主要是关节炎。1975年美国东北部康涅狄格州莱姆（Lyme）镇发生此病流行，1980年被命名为莱姆病，并确定其发生与硬蜱叮咬有关。自1985年我国黑龙江省首次发现莱姆病疑诊病例以来，全国各地相继出现此病病例报告。

【病原学】

1982年Burgdorfer从蜱和患者的标本中分离出螺旋体，并证实为疏螺旋体，命名为伯氏疏螺旋体，革兰染色阴性，长10~35μm，直径0.2~0.4μm，有3~10个或更多的稀疏的螺旋，电镜下可见每端有7~15条鞭毛。螺旋体的蛋白至少有30种，其主要成分为外膜蛋白A、B、C、D和41kD五种。41kD蛋白为鞭毛抗原，在各分离株间无差别，可使人体产生特异性IgM抗体，感染后6~8周达高峰，以后下降，可用于诊断。A和B为两种主要外膜抗原，株间变异较大，可致机体产生特异性IgG及IgA抗体，感染后2~3个月出现，持续多年，用做流行病学调查。伯氏疏螺旋体微需氧，在含有酵母、矿盐和还原剂的培养基中生长良好，在含牛血清白蛋白或兔血清的培养基培养效果尤佳，33~35℃的条件下可缓慢生长。瑞特(Wright)染色呈淡蓝色，镀银染色可使螺旋体着色。伯氏疏螺旋体在潮湿、低温情况下抵抗力较强，但对热、干燥和一般消毒剂均较敏感。伯氏疏螺旋体在分类学上为螺旋体属的一种，它是一种单细胞的革兰阴性螺旋体。其形态较小，长约4~30μm，横径在0.22μm左右，伯氏疏螺旋体对常用化学消毒剂如酒精、戊二醛、含氯石灰等敏感，对高温、紫外线等常用物理方法敏感，对青霉素、氨苄西林、四环素、红霉素等抗生素均敏感，对庆大霉素、卡那霉素等不敏感。

【流行病学】

(一) 传染源

鼠类自然感染率很高，是本病的主要传染源和保存宿主。我国报告的鼠类有黑线姬鼠、大林姬鼠、黄鼠、褐家鼠和白足鼠等。患者仅在感染早期血液中存在伯氏疏螺旋体，故作为本病传染源的意义不大。此外还发现30余种野生哺乳类动物(鼠、鹿、兔、狐、狼等)和19种鸟类及多种家畜(狗、牛、马等)可作为本病的保存宿主。

(二) 传播途径

莱姆病主要通过节肢动物蜱叮咬为媒介而在宿主动物与宿主动物及人之间造成传播，也可因蜱粪中螺旋体污染皮肤伤口而传播。传播媒介蜱的种类因地区而异，我国主要是全沟硬蜱和嗜群血蜱。全沟硬蜱是北方林区优势种蜱，其带螺旋体率为20%~50%。而粒形硬蜱和二棘血蜱可能是南方地区的重要生物媒介。除蜱外，蚊、马蝇和鹿蝇等也可感染伯氏疏螺旋体而充当本病的传播媒介。患者早期血中存在伯氏疏螺旋体，故输血有传播本病的可能。

(三) 人群易感性

人对本病普遍易感，无年龄及性别差异。人体感染后可为显性感染而发病或无症状的隐性感染，两者的比例约为1∶1。无论显性或隐性感染，血清均可检出高滴度的特异性IgM和IgG抗体。患者痊愈后血清抗体在体内可长期存在，但可反复感染，故认为特异性IgG抗体对人体无保护作用。

(四) 流行特征

本病呈全球性分布，世界五大洲20多个国家都有该病发生。我国自1985年在黑龙江省海林县发现本病以来，已有23个省、自治区报告伯氏疏螺旋体感染病例，并已证实18个省、区存在本病的自然疫源地。主要流行地区是东北林区、内蒙古林区和西北林区。林区感染率为5%~10%，平原地区在5%以下。全年均可发病，但6~10月呈季节高峰，以6月最为明显。青壮年居多，发病与职业关系密切，室外工作人员患病的危险性较大。

【发病机制与病理解剖】

(一) 发病机制

笔记

莱姆病的发病机制较复杂，是由多种机制引起。首先伯氏疏螺旋体由媒介蜱叮咬时，随唾

液进入宿主。经 3~32 天病原体在皮肤中由原发性浸润灶向外周迁移，并在淋巴组织中播散，或经血液蔓延到各器官（如中枢神经系统、关节、心脏和肝脾等）或其他部位皮肤。当病原体游走至皮肤表面则引发慢性游走性红斑，同时导致螺旋体血症，引起全身中毒症状。螺旋体脂多酯具有内毒素的许多生物学活性，可非特异性激活单核细胞、吞噬细胞、滑膜纤维细胞、B 细胞和补体，并产生多种细胞因子（IL-1、TNF-α、IL-6 等）。此外，病原体黏附在细胞外基质、内皮细胞和神经末梢上，诱导产生交叉反应，并能活化与大血管（如神经组织、心脏和关节的大血管）闭塞发生有关的特异性 T 和 B 淋巴细胞，引起脑膜炎、脑炎和心脏受损。因此，所有患者都可检出循环免疫复合物。当血清 IgM 和含有 IgM 的冷球蛋白升高预示可能会出现神经系统、心脏和关节受累。因此，免疫复合物也参与其组织损伤形成过程。另外 HLA-2、DR3 及 DR4 均与本病发生有关，故免疫遗传因素可能参与本病形成。

（二）病理解剖

1. 皮肤病变 早期为非特异性的组织病理改变，可见受损皮肤血管充血，密集的表皮淋巴细胞浸润，还可见浆细胞、巨噬细胞浸润，偶见嗜酸细胞，生发中心的出现有助于诊断。晚期细胞浸润以浆细胞为主，见于表皮和皮下组织。皮肤静脉扩张和内皮增生均较明显。

2. 神经系统病变 主要为进行性脑脊髓炎和表现为轴索性脱髓鞘病变。

3. 关节病变 可见滑膜绒毛肥大，纤维蛋 C 沉着，单核细胞浸润等。

4. 其他 如心、淋巴结、肝、脾、眼均可受累。

【临床表现】

本病是多器官、多系统受累的炎性综合征，且患者可以某一器官或某一系统的反应为主。潜伏期为 3~20 天，平均为 9 天。临床上根据典型的临床表现将莱姆病分为三期，各期可依次或重叠出现，也可第一、二期症状不明显，而直接进入第三期。

（一）第一期（局部皮肤损害期）

莱姆病皮肤损害的三大特征是游走性红斑、慢性萎缩性肢端皮炎和淋巴细胞瘤。约 60%~80% 的患者在蜱虫叮咬处发生慢性游走性红斑或丘疹，数天或数周内向周围扩散形成一个大的圆形或椭圆形充血性皮损，外缘呈鲜红色，中心部渐趋苍白，有的中心部可起水疱或坏死，周围皮肤有显著充血和皮肤变硬，局部灼热或痒、痛感。身体任何部位的皮肤均可发生红斑，通常以腋下、大腿、腹部和腹股沟为常见，儿童多见于耳后发际。某些患者的红斑不仅发生于蜱虫叮咬处，还可出现于其他部位。多数患者的红斑随着病程进展而逐渐增大，大约 25% 的患者不出现特征性的皮肤表现。本期内多数患者伴有疲劳、发热、头痛、淋巴结肿大、颈部轻度强直、关节痛、肌痛等。红斑一般在 3~4 周内消退。

（二）第二期（播散感染期）

发病 2~4 周后，即可出现神经和心血管系统损害。

1. 神经系统症状 本病在早期有皮肤受损表现时就可出现轻微的脑膜刺激症状，而进入此期则可出现明显的神经系统受累的症状，神经系统的损害以脑膜炎、脑炎、神经根炎、局部脑神经炎最常见。发生率为 15%~20%，表现有头痛、呕吐、眼球痛、颈强直及浆液性脑膜炎等。约 1/3 患者可出现明显的脑炎症状，表现为兴奋性升高、睡眠障碍、谵妄等，脑电图常显示尖波。半数患者可发生神经炎，面神经损害最为常见，表现为面肌不完全麻痹，病损部位麻木或刺痛，但无明显的感觉障碍。此外，还可使动眼神经、视神经、听神经及周围神经受到损害。面神经损害在青少年多可完全恢复，而中、老年则常留后遗症。

2. 循环系统症状 发生在病后 5 周或更晚。约 80% 患者出现心血管系统症状，急性发病，主要表现为心音低钝、心动过速和房室传导阻滞，严重者可发生完全性房室传导阻滞。通常持续数天至 6 周，症状缓解、消失，但可反复发作。

笔记

（三）第三期（持续感染期）

病后2个月或更晚，个别病例可发生在病后2年。此期的特点为关节损害，通常受累的是大关节如膝、踝和肘关节，以关节和肌肉僵硬、疼痛为常见症状。表现为关节肿胀、疼痛和活动受限。多数患者表现为反复发作的对称性多关节炎，在每次发作时可伴随体温升高和中毒症状等。在受累关节的滑膜液中，嗜酸性粒细胞及蛋白含量均升高，并可查出伯氏疏螺旋体。此外，慢性萎缩性肢端皮炎也是莱姆病晚期的主要表现，主要见于老年妇女，好发于前臂或小腿皮肤，初为皮肤微红，数年后萎缩硬化。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞总数多在正常范围，偶有白细胞升高伴核左移，血沉常增快。

（二）病原学检查

1. 组织学染色 取患者病损皮肤、滑膜、淋巴结及脑脊液等标本，用暗视野显微镜或银染色法检查伯氏疏螺旋体，该法可快速作出病原学诊断，但检出率低。也可取游走性红斑周围皮肤做培养分离螺旋体，约需1~2个月。

2. PCR检测 用此法检测血液及其他标本中的伯氏疏螺旋体DNA，敏感且特异，皮肤和尿标本的检出率高于脑脊液。

（三）血清学检查

1. 血清或脑脊液中的特异性抗体 采用免疫荧光和ELISA法检测血清或脑脊液中的特异性抗体。通常特异性IgM抗体多在游走红斑发生后2~4周出现，6~8周达高峰，多于4~6个月降至正常水平。特异性IgG抗体多在病后6~8周开始升高，4~6个月达高峰，持续至数年以上。

2. 免疫印迹法检测血清或脑脊液中的特异性抗体 其敏感度与特异性均优于上述血清学检查方法，适用于经用ELISA法筛查结果可疑者。

【诊断】

莱姆病的诊断主要根据流行病学资料、临床表现和实验室检查。

1. 流行病学资料 近日至数月曾到过疫区，或有蜱虫叮咬史。

2. 临床表现 早期皮肤损害（慢性游走性红斑）有诊断价值。晚期出现神经、心脏和关节等受累。

3. 实验室检查 从感染组织或体液分离到伯氏疏螺旋体，或检出特异性抗体。

【鉴别诊断】

由于本病为多系统损害，临床表现复杂，应与下列疾病鉴别：

1. 鼠咬热 有发热、斑疹、多发性关节炎，并可累及心脏，易与本病混淆。但都有鼠或其他动物咬伤史，血培养小螺菌阳性，并可检出特异性抗体。

2. 恙虫病 恙螨叮咬处皮肤焦痂、溃疡，周围有红晕，并有发热、淋巴结肿大等，焦痂、溃疡为其特点。血清学检测可以进行鉴别。

3. 风湿病 可有发热、环形红斑、关节炎及心脏受累等，化验检查抗溶血性链球菌"O"抗体、C反应蛋白阳性，并可分离出特异性细菌。

其他还需与病毒性脑炎、脑膜炎、神经炎及皮肤真菌感染相鉴别。

【治疗】

在对症和支持治疗的基础上，应用抗生素抗螺旋体治疗是最主要的治疗措施，且早应用抗

生素治疗最敏感。

(一) 病原治疗

早期、及时给予口服抗生素治疗,既可使典型的游走性红斑迅速消失,也可以防止后期的主要并发症(心肌炎、脑膜炎或复发性关节炎)出现。

1. 第一期 成人:常采用多西环素 0.1g,每天 2 次口服,或红霉素 0.25g,每天 4 次口服。儿童:首选阿莫西林,每天 50mg/kg,分 4 次口服,或用红霉素。疗程均为 10~21 天。治疗中须注意患者可发生赫氏反应。

2. 第二期 无论是否伴有其他神经系统病变,患者出现脑膜炎就应静脉给予青霉素 G,每天 2000 万 U 以上,疗程为 10 天。一般头痛和颈强直在治疗后第 2 天开始缓解,7~10 天消失。

3. 第三期 晚期有严重心脏、神经或关节损害者,可应用青霉素,每天 2000 万 U 静滴,也可应用头孢曲松 2g,每天 1 次,疗程均为 14~21 天。

(二) 对症治疗

患者应卧床休息,注意补充足够的液体。对于有发热、皮损部位有疼痛者,可适当应用解热止痛剂。高热及全身症状重者,可给糖皮质激素,但对有关节损伤者,应避免关节腔内注射。患者伴有心肌炎,出现完全性房室传导阻滞时,可暂时应用起搏器至症状及心律改善。

【预防】

本病的预防主要是进入森林、草地等疫区的人员要做好个人防护,防止硬蜱虫叮咬。若被蜱虫叮咬后,可用点燃的香烟头点灼蜱体,也可用氯仿或乙醚或煤油、甘油等滴盖蜱体,使其口器退出皮肤再轻轻取下,取下的蜱不要用手捻碎,以防感染。如蜱的口器残留在皮内,可用针挑出并涂上酒精或碘酒,只要在 24 小时内将其除去,即可防止感染。因为蜱虫叮咬吸血,需持续 24 小时以上才能有效传播螺旋体。在蜱虫叮咬后给予预防性使用抗生素,可以达到预防目的。近年重组外表脂蛋白 A 莱姆病疫苗对莱姆病流行区人群进行预防注射取得良好效果。

(窦晓光)

参考文献

1. 杨绍基,任红. 传染病学. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008.

2. Ljøstad U. Chronic lyme,diagnostic and therapeutic challenges. Acta Neurol Scand Suppl,2013,196 :38-47.

3. Steere AC. Reinfection versus relapse in lyme disease. N Engl J Med,2012,367(20):1950-1951.

4. Ghayad Z.Erythema migrans in early disseminated lyme disease. J Am Osteopath Assoc,2012,112(11):748.

第七章 原虫病

第一节 阿米巴病

由溶组织内阿米巴(*Entamoeba histolytica*)感染所致疾病统称为阿米巴病(amebiasis)。按病变部位和临床表现的不同,可分为肠阿米巴病(intestinal amebiasis)和肠外阿米巴病(extraintestinal amebiasis)。肠阿米巴病的主要病变部位在结肠,表现为痢疾样症状;肠外阿米巴病的病变可发生在肝、肺或脑,表现为各脏器的脓肿。

一、肠阿米巴病

肠阿米巴病又称阿米巴痢疾(amebic dysentery)是由溶组织内阿米巴寄生于结肠引起的疾病,主要病变部位在近端结肠和盲肠,典型的临床表现有果酱样粪便等痢疾样症状。本病易复发,易转为慢性。

【病原学】

溶组织内阿米巴生活史有滋养体和包囊两个期。

(一) 滋养体

滋养体(trophozoite)是溶组织内阿米巴的致病形态,大滋养体20~40μm大小,依靠伪足作一定方向移动,见于急性期患者的粪便或肠壁组织中,吞噬组织和红细胞,故又称组织型滋养体。小滋养体6~20μm大小,伪足少,以宿主肠液、细菌、真菌为食,不吞噬红细胞,亦称肠腔型滋养体。其胞质分内外两层,内外质分明。内质呈颗粒状,可见被吞噬的红细胞和食物颗粒。只有溶组织内阿米巴可吞噬红细胞,其吞噬的红细胞数,一至数个不等。外质透明,运动时外质伸出,形成伪足,能做定向变形运动侵袭组织,形成病灶,有时亦可自组织内落入肠腔,逐渐变成包囊,随粪便排出体外。

(二) 包囊

包囊(cyst)是溶组织内阿米巴的感染形态,包囊抵抗力强,能耐受人体胃酸的作用,在潮湿的环境中能存活数周或数月。包囊呈无色透明的类圆形,直径为10~16μm,碘染色后呈黄色,外周包围一层透明的囊壁,内含1~4个核,每个核具有1个位于中央的核仁。未成熟包囊有1~2个核,常见含有染成棕色的糖原泡和透明的杆状拟染色体;成熟包囊具有4个核,糖原泡和拟染色体不易见到。包囊能起传播作用,如果感染人体后,包囊在小肠下端受碱性消化液的作用,囊壁变薄,虫体活动,并从囊壁小泡逸出而形成滋养体。在回盲肠部黏膜皱褶或肠腺窝处分裂繁殖,重复其生活过程。

迪斯帕内阿米巴(Entamoeba dispar)的滋养体和包囊都和溶组织内阿米巴极为相似。然而,迪斯帕内阿米巴感染人类时只能寄生于肠腔而无致病能力。目前有许多方法可用于鉴别溶组织内阿米巴和迪斯帕内阿米巴,如同工酶分析、酶联免疫吸附试验、聚合酶链反应(PCR)等。

【流行病学】

(一) 传染源

慢性患者、恢复期患者及无症状包囊携带者粪便中持续排出包囊,为主要传染源。

笔记

(二) 传播途径

经口感染是主要传播途径。阿米巴包囊污染食物和水,人摄入被包囊污染的食物和水而感染。水源污染引起地方性流行。生食污染包囊的瓜果蔬菜亦可致病。苍蝇、蟑螂也可起传播作用。

(三) 人群易感性

人群对溶组织内阿米巴包囊普遍易感,但婴儿与儿童发病机会相对较少。营养不良、免疫力低下及接受免疫抑制剂治疗者,发病机会较多,病情较重。人群感染后特异性抗体滴度虽高,但不具保护作用,故可重复感染。

(四) 流行特征

本病分布遍及全球,以热带、亚热带及温带地区发病较多,感染率高低与当地的经济水平、卫生状况及生活习惯有关。近年来我国仅个别地区有病例散发。

【发病机制与病理解剖】

(一) 发病机制

被溶组织内阿米巴包囊污染的食物和水经口摄入后,经过胃后未被胃液杀死的包囊进入小肠下段,经胰蛋白酶作用脱囊而逸出 4 个滋养体,寄生于结肠腔内。被感染者的免疫力低下时,滋养体发育并侵入肠壁组织,吞噬红细胞及组织细胞,损伤肠壁,形成溃疡性病灶。

溶组织内阿米巴对宿主损伤主要通过其接触性杀伤机制,包括变形、活动、黏附、酶溶解、细胞毒和吞噬等作用,大滋养体的伪足运动可主动靠近、侵入肠组织,数秒钟内滋养体通过分泌蛋白水解酶、细胞毒性物质,使靶细胞于 20 分钟后死亡。滋养体亦可分泌具有肠毒素样活性的物质,可引起肠蠕动增快、肠痉挛而出现腹痛、腹泻。

(二) 病理解剖

病变主要在结肠,依次多见于盲肠、升结肠、直肠、乙状结肠、阑尾和回肠末段。典型的病变初期为细小、散在的浅表糜烂,继而形成较多孤立而色泽较浅的小脓肿。脓肿破溃后形成边缘不整、口小底大的烧瓶样溃疡,基底为结肠肌层,腔内充满棕黄色坏死物质,内含溶解的细胞碎片、黏液和滋养体。溃疡由针帽大小至 3~4cm,圆形或不规则,溃疡间黏膜正常。如继发细菌感染时黏膜广泛充血水肿。当溃疡不断深入,破坏黏膜下层时,有大片黏膜坏死脱落,若溃疡累及肌层及浆膜层时可并发肠穿孔,溃疡累及血管并发肠出血。慢性期病变,组织破坏与修复并存,局部肠壁肥厚,可有肠息肉、肉芽肿或呈瘢痕性狭窄等。

【临床表现】

潜伏期一般 3 周,亦可短至数天或长达年余。

(一) 无症状型(包囊携带者)

此型临床常不出现症状,多次粪检时发现阿米巴包囊。当被感染者的免疫力低下时此型可转变为急性阿米巴痢疾。

(二) 急性阿米巴痢疾

1. 轻型 临床症状较轻,表现为腹痛、腹泻,粪便中有溶组织内阿米巴滋养体和包囊。肠道病变轻微,有特异性抗体形成。当机体抵抗力下降时,可发生痢疾症状。

2. 普通型 起病缓慢,全身症状轻,无发热或低热、腹部不适、腹泻。典型表现为黏液血便、呈果酱样,每天 3~10 余次,便量中等,粪质较多,有腥臭,伴有腹胀或轻、中度腹痛,盲肠与升结肠部位轻度压痛。粪便镜检可发现滋养体。典型急性表现,历时数天或几周后自发缓解,未经治疗或治疗不彻底者易复发或转为慢性。

症状轻重与病变程度有关,如病变局限于盲肠、升结肠,黏膜溃疡较轻时,仅有便次增多,

笔记

偶有血便。溃疡明显时表现为典型阿米巴痢疾。直肠受累明显时，可出现里急后重。

3. 重型 此型少见，多发生在感染严重、体弱、营养不良、孕妇或接受激素治疗者。起病急、中毒症状重、高热、出现剧烈肠绞痛，随之排出黏液血性或血水样粪便，每天 10 余次，伴里急后重，粪便量多，伴有呕吐、失水，甚至虚脱或肠出血、肠穿孔或腹膜炎。如不积极抢救，可于 1~2 周内因毒血症或并发症死亡。

（三）慢性阿米巴痢疾

急性阿米巴痢疾患者的临床表现若持续存在达 2 个月以上，则转为慢性。慢性阿米巴痢疾患者常表现为食欲缺乏、贫血、乏力、腹胀、腹泻，体检肠鸣音亢进、右下腹压痛较常见。腹泻反复发作，或与便秘交替出现。症状可持续存在或有间歇，间歇期内可无任何症状，间歇期长短不一。

（四）其他型阿米巴病

可见泌尿道、生殖系统、皮肤等处感染，但极少见。亦可以并发症起病，容易误诊。

【实验室检查】

（一）血象

重型与普通型阿米巴痢疾伴细菌感染时，血白细胞总数和中性粒细胞比例增高，轻型、慢性阿米巴痢疾白细胞总数和分类均正常。少数患者嗜酸性粒细胞比例增多。

（二）粪便检查

粪便呈暗红色果酱样，腥臭、粪质多，含血及黏液。在粪便中可检到滋养体和包囊。

粪便标本必须新鲜，因为滋养体在被排出后半小时就会丧失活动能力，发生形态改变。粪便做生理盐水涂片检查可见大量聚团状红细胞、少量白细胞和夏科 - 莱登（Charcot-Leyden）晶体；检到伸展伪足活动、吞噬红细胞的阿米巴滋养体具有确诊意义。成形的粪便可先直接涂片找包囊，也可经过碘液或苏木素染色后观察包囊结构。

（三）血清学检查

1. 检测特异性抗体 人感染溶组织内阿米巴后可产生多种抗体，即使肠阿米巴已治愈，阿米巴原虫已从体内消失，抗体还可在血清中存在相当长的一段时间，故阳性结果反映既往或现在感染。常用酶联免疫吸附试验（ELISA）、间接血凝试验（IHA）、间接荧光抗体试验（IFTA）等。血清学检查 IgG 抗体阴性者，一般可排除本病。特异性 IgM 抗体阳性提示近期或现症感染，阴性者不排除本病。

2. 检测特异性抗原 单克隆抗体、多克隆抗体检测患者粪便溶组织内阿米巴滋养体抗原灵敏度高、特异性强，检测阳性可作明确诊断的依据。

（四）分子生物学检查

DNA 探针杂交技术、聚合酶链反应（PCR）可应用于检测或鉴定患者粪便、脓液或血液中溶组织内阿米巴滋养体 DNA，也是特异和灵敏的诊断方法。

（五）结肠镜检查

必要时作结肠镜检查，可见肠壁大小不等散在性溃疡，中心区有渗出，边缘整齐，周边围有一圈红晕，溃疡间黏膜正常，取溃疡边缘部分涂片及活检可查到滋养体。

【并发症】

（一）肠道并发症

1. 肠出血 肠黏膜溃疡侵袭肠壁血管引起不同程度肠出血。小量出血多由于浅表溃疡渗血所致，可有血便。大量出血因溃疡达黏膜下层，侵袭大血管，或由肉芽肿破坏所致。大量出血虽少见，但一旦发生，病情危急，常因出血而致休克。

2. 肠穿孔 急性肠穿孔多发生于严重的肠阿米巴病患者，是威胁生命最严重的并发症。穿

笔记

孔使肠腔内容物进入腹腔、形成局限性或弥漫性腹膜炎。穿孔部位多见于盲肠、阑尾和升结肠。慢性穿孔先形成肠粘连，后常形成局部脓肿或穿入附近器官形成内瘘，一般无剧烈腹痛，而有进行性腹胀、肠鸣音消失及局限性腹膜刺激征。

3. 阑尾炎 因肠阿米巴病好发于盲肠部位，故累及阑尾的机会较多。

4. 结肠病变 由增生性病变引起，包括阿米巴瘤（amoeboma）、肉芽肿及纤维性狭窄。多见于盲肠、乙状结肠及直肠等处，部分患者发生完全性肠梗阻或肠套叠。

5. 直肠 - 肛周瘘管 溶组织内阿米巴滋养体自直肠侵入，形成直肠 - 肛周瘘管，也可为直肠 - 阴道瘘管，管口常有粪臭味的脓液流出。若只作手术不作病原治疗，常复发。

（二）肠外并发症

阿米巴滋养体自肠道经血液或淋巴蔓延至肠外远处器官，形成相应各脏器脓肿或溃疡，如阿米巴肝脓肿、阿米巴肺脓肿、阿米巴脑脓肿、阿米巴胸膜炎等。阿米巴滋养体还可侵犯泌尿生殖系统，引起阿米巴尿道炎、阴道炎等。

【诊断】

（一）流行病学资料

询问发病前是否有进食不洁食物史或与慢性腹泻患者密切接触史。

（二）临床表现

起病较缓慢，主要表现为腹痛、腹泻，每天排暗红色果酱样粪便 3~10 次，每次粪便量较多，腥臭味浓。患者常无发热或仅有低热，常无里急后重感，但腹胀、腹痛、右下腹压痛常较明显，肠鸣音亢进。

（三）实验室检查

粪便中检测到阿米巴滋养体和包囊可确诊。可在血清中检出抗溶组织内阿米巴滋养体的抗体。粪便中可检出溶组织内阿米巴滋养体抗原与特异性 DNA。

（四）乙状结肠镜检查

可见大小不等的散在潜行性溃疡、边缘略隆起、红晕、溃疡间黏膜大多正常。自溃疡面刮取标本镜检，发现病原体机会较多。

（五）X 线钡剂灌肠检查

对肠道狭窄、阿米巴瘤有一定价值。

【鉴别诊断】

（一）细菌性痢疾

急性起病，临床上以发热、腹痛、腹泻、里急后重感及黏液脓血便为特征，每次排便量少，呈黏液脓血样，粪质少，左下腹压痛常见。血中白细胞总数增多，中性粒细胞比例升高。粪便镜检有大量红细胞、白细胞，并有脓细胞。培养可有痢疾杆菌生长。

（二）细菌性食物中毒

有不洁食物进食史，同食者常同时或先后发病，潜伏期较短，多为数小时。急性起病，呕吐常见，脐周压痛，每次排便量较多，中毒症状较重。剩余食物、呕吐物或排泄物培养可有致病菌生长。

（三）血吸虫病

有疫水接触史。急性血吸虫病有发热、尾蚴皮炎、腹痛、腹泻、肝大，每天排便 10 次以下，粪便稀薄，黏液血性便。血中白细胞总数与嗜酸性粒细胞显著增多。慢性与晚期血吸虫病，有长期不明原因的腹痛、腹泻、便血、肝脾大，粪检出血吸虫虫卵或孵出毛蚴，血血吸虫循环抗原或抗体阳性。

笔记

（四）肠结核

长期低热、盗汗、消瘦，粪便多呈黄色稀糊状，带黏液而少脓血，腹泻与便秘交替。大多数患者有原发性结核灶存在。

（五）直肠癌、结肠癌

直肠癌患者常有腹泻，每天排便次数多，每次量少，带黏液、血液。左侧结肠癌常有排便习惯改变，粪便变细含血液伴渐进性腹胀。右侧结肠癌有不规则发热，进行性贫血，排便不畅，粪便糊状伴黏液，隐血试验可阳性，很少有鲜血。晚期扪及腹块。结肠镜检查和钡剂灌肠有助于诊断。

（六）慢性非特异性溃疡性结肠炎

临床表现与肠阿米巴病相似。粪便多次病原体检查阴性，血清阿米巴抗体阴性，病原治疗无效时常需考虑本病，结肠镜检查有助于诊断。

【预后】

无并发症患者及达到有效病原治疗患者预后良好。重型者预后差。肠道内形成不可逆转的广泛性病变及屡经不彻底治疗、病情顽固者预后差。

【治疗】

（一）一般治疗

急性患者应卧床休息，给流质或少渣软食，慢性患者应加强营养，注意避免进食刺激性食物。腹泻严重时可适当补液及纠正水与电解质紊乱。重型患者给予输液、输血等支持治疗。

（二）病原治疗

目前常用的抗溶组织内阿米巴药物有硝基咪唑类如甲硝唑（metronidazole）、替硝唑（tinidazole）、奥硝唑（ornidazole）、塞克硝唑（secnidazole）和二氯尼特（diloxanide furoate）。

1. 硝基咪唑类 对阿米巴滋养体有强大杀灭作用，是目前治疗肠内、外各型阿米巴病的首选药物。该类药物偶有一过性白细胞减少和头昏、眩晕、共济失调等神经系统障碍。妊娠（尤其最初3个月）、哺乳期以及有血液病史和神经系统疾病者禁用。

（1）甲硝唑：成人口服每次0.4g，每天3次，10天为一疗程。儿童每天35mg/kg，分3次服，10天为1疗程。重型阿米巴病可选甲硝唑静脉滴注，成人每次0.5g，每隔8小时1次，病情好转后每12小时1次，或改口服，疗程10天。

（2）替硝唑：成人每天2g，1次口服，连服5天为1疗程。重型阿米巴病可静脉滴注。

（3）其他硝基咪唑类：成人口服奥硝唑每次0.5g，每天2次，10天为1疗程。成人口服塞克硝唑每天2g，1次口服，连服5天为1疗程。

2. 二氯尼特 又名糠酯酰胺（furamide）是目前最有效的杀包囊药物，口服每次0.5g，每天3次，疗程10天。

3. 抗菌药物 主要通过作用于肠道共生菌而影响阿米巴生长，尤其在合并细菌感染时效果好。可选用巴龙霉素或喹诺酮类抗菌药物。

【预防】

针对本病的流行环节进行预防。做好卫生宣教工作。

（一）管理传染源

检查和治疗从事饮食业的排包囊者及慢性患者，治疗期间应调换工作。

（二）切断传播途径

防止食物被污染，饮水应煮沸，不吃生菜。平时注意个人卫生，饭前便后洗手。做好卫生宣教工作。

笔记

二、阿米巴肝脓肿

阿米巴肝脓肿(amebic liver abscess)由溶组织内阿米巴通过门静脉到达肝脏,引起细胞溶化坏死,形成脓肿,又称为阿米巴肝病。肝脓肿也可在没有阿米巴痢疾的患者中出现。目前有特效的治疗药物和方法,治愈率较高。疗效欠佳或病死者多数是未经正规治疗或未及时接受治疗者、病情危重或有并发症、伴有其他疾病者。

【发病机制与病理解剖】

(一)发病机制

阿米巴肝脓肿可发生在溶组织内阿米巴感染数月或数年后。侵入肠壁的溶组织内阿米巴滋养体可经门静脉、淋巴管或直接蔓延侵入肝脏。如果侵入肝脏的原虫数量不多,且人体抵抗力强,可将原虫消灭而不造成损害。若机体抵抗力下降,并有肝组织营养障碍、淤血及细菌感染时,少数存活的原虫继续繁殖,引起小静脉炎和静脉周围炎。在门静脉分支内,由原虫引起的栓塞造成该部位肝组织缺血、缺氧,大滋养体从被破坏的血管内逸出,借助溶组织及原虫的分裂作用造成肝组织局灶性坏死,局部液化形成微小脓肿并逐渐融合成肝脓肿,脓肿的中央为大量巧克力酱样坏死物质。自原虫入侵到脓肿形成需1个月以上。脓肿可因不断扩大,逐渐浅表化,向邻近体腔或脏器穿破。慢性脓肿可招致细菌继发感染。细菌感染后,脓液失去其典型特征,呈黄色或黄绿色,有臭味,并有大量脓细胞,临床上可出现毒血症表现。

(二)病理解剖

肝脓肿通常为单个大脓肿,也可为多发性,大多位于肝右叶顶部,与盲肠及升结肠血液汇集于肝右叶有关。部分位于左叶,少数可累及左、右两叶。脓肿的中央为大量巧克力酱样坏死物质,含红细胞、白细胞、脂肪、坏死组织及夏科-莱登晶体。脓肿有明显的薄壁,附着有尚未彻底液化的坏死组织,外观似棉絮样。

【临床表现】

临床表现的轻重与脓肿的位置、大小及有否继发细菌感染等有关。起病大多缓慢,体温逐渐升高,热型以弛张热型居多,清晨体温较低,黄昏时体温最高,常夜间热退而盗汗,可持续数月。常伴食欲减退、恶心、呕吐、腹胀、腹泻及体重下降等。肝区疼痛为本病重要症状,疼痛的性质和程度轻重不一,可为钝痛、胀痛、刺痛、灼痛等,深呼吸及体位变化时疼痛加重。当肝脓肿向肝脏顶部发展时,刺激右侧膈肌,疼痛可向右肩部放射。脓肿位于右肝下部时可出现右上腹痛或腰痛。部分患者右下胸部或上腹部饱满,肝区有叩击痛。体检可发现肝大,边缘多较钝,有明显的叩击痛。脓肿位于肝的中央部位时症状常较轻,靠近肝包膜者常较疼痛,而且较易发生溃破。左叶肝脓肿,疼痛出现早,类似溃疡病穿孔样表现或有中、左上腹部包块。脓肿压迫右肺下部发生肺炎、反应性胸膜炎时,可有气急、咳嗽、右胸腔积液。少数患者由于脓肿压迫胆小管、较大的肝内胆管或肝组织受损范围过大而可出现黄疸,但多为隐性或轻度黄疸。

【实验室检查】

(一)血白细胞计数

阿米巴肝脓肿者血白细胞总数及中性粒细胞数往往增多,以急性期增多较著,平均为50×10^9/L以上。慢性期则血白细胞总数接近正常甚或减少。有细菌继发感染者白细胞总数常高于单纯阿米巴肝脓肿,有的可达80×10^9/L。通常白细胞总数超过30×10^9/L,多提示有细菌继发感染的可能。但若血白细胞总数不太高,并不能否定肝脓肿的存在,文献报道的143例阿米巴肝脓肿,白细胞总数在10×10^9/L以下者占20%,尤其见于起病隐匿或老年患者。

笔记

(二) 溶组织内阿米巴的检查

在粪便中可检查滋养体和包囊，在组织中只能检查滋养体。滋养体多见于流质或半流质样粪便，或带脓血的痢疾粪便中。标本需新鲜，滋养体排出后半小时就丧失活动能力，发生形态改变，1~2 小时内死亡。容器不可加消毒药物，且不要混有尿液，因消毒药及尿液可杀死滋养体，并有形态改变。成形粪便可在 20~22℃保存 24 小时，在冰箱保存 10 天，仍可保留包囊的鉴别特性。

(三) 免疫学血清试验

分抗原检测和抗体检测。检测到血中的抗原提示肠外阿米巴病。而抗体只有在阿米巴接触到宿主组织，引起免疫应答时才能产生；当只局限于肠管时，结果多属阴性；而阿米巴已从体内消失以后，抗体还可在血清中存在相当长的一段时间，故阳性结果反映既往或现在受到阿米巴侵袭。

【并发症】

脓肿穿破与病程长、脓肿靠近肝脏边缘、脓肿较大、穿刺次数较多及腹压增高等因素有关。脓肿穿破并发症中，以向肺实质和胸腔穿破最为多见，向右胸腔溃破可致脓胸，肝脓肿向腹腔溃破可引起急性腹膜炎，向心包溃破可发生心脏压塞和休克，是阿米巴肝脓肿的严重并发症。有时可穿破至胃、胆等处，尚可引起膈下脓肿、肾周脓肿和肝 - 肺 - 支气管瘘等，肝 - 肺 - 支气管瘘患者可出现咳血痰或咳出含滋养体的坏死组织。

继发细菌感染是阿米巴肝脓肿的重要并发症。寒战、高热，中毒症状明显，血白细胞总数及中性粒细胞均显著增多，单用抗阿米巴药物治疗无效，必须加用有效的抗菌药物。

【诊断】

(一) 流行病学背景

患者所居住的地区阿米巴病的流行情况，就诊时的季节，有无疫区旅居史，卫生条件，近期有无肠阿米巴史等。当然不少患者肠阿米巴病轻微，甚至为携滋养体状态而无明显症状。

(二) 症状和体征

患者体温逐日上升，血白细胞总数增多，肝区疼痛，粪便中找到溶组织内阿米巴，表示开始形成肝脓肿。若体温升高，伴有寒战及出汗，血白细胞总数增多，肝区疼痛明显，出现肝脏肿大和压痛，提示肝脓肿的存在。粪便中未找到溶组织内阿米巴，并不反映无阿米巴肝脓肿，因脓肿可发生于肠道感染自行消失，或经治疗消失之后。

(三) 影像学检查

1. X 线检查 由于本病多位于肝脏右叶，故肝大明显时向上扩大，可刺激右侧膈肌或压迫右肺底，在 X 线上表现为右侧横膈抬高、活动受限或伴右肺底云雾状阴影、胸膜反应或积液。

2. 超声波检查 B 型超声常用，脓肿形成后可见液性病灶，可了解脓肿的数目、部位、大小，以指导临床医师作肝穿刺排脓或手术治疗。

3. 其他 CT 可检出脓肿小于 1cm 的病灶；肝动脉造影、放射性核素肝扫描及磁共振检查均可发现肝内占位性病变。

影像学检查虽有助于脓肿的诊断，但必须与其他肝脏占位性疾病作鉴别。

【鉴别诊断】

(一) 细菌性肝脓肿

阿米巴性肝脓肿与细菌性肝脓肿的鉴别诊断见表 7-1。

笔记

表 7-1 阿米巴性肝脓肿与细菌性肝脓肿的鉴别诊断

	阿米巴性肝脓肿	细菌性肝脓肿
病史	有阿米巴肠病史	常继败血症或腹部化脓性疾患后发生
症状	起病较慢、病程长	起病急，毒血症状显著，如寒战、高热、休克、黄疸
肝脏	肿大与压痛较显著，可有局部隆起，脓肿常为大型单个，多见于右叶	肿大不显著，局部压痛亦较轻，一般无局部隆起，脓肿以小型、多个为多见
肝穿刺	脓量多，大都呈棕褐色，可找到阿米巴滋养体	脓液少，黄白色，细菌培养可获阳性结果，肝组织病理检查可见化脓性病变
血象	白细胞计数轻、中度增高，细菌培养阴性	白细胞计数，特别是中性粒细胞显著增多，细菌培养可获阳性结果
阿米巴抗体	阳性	阴性
治疗反应	甲硝唑、氯喹、吐根碱等有效	抗菌药物治疗有效
预后	相对较好	易复发

（二）原发性肝癌

临床表现酷似阿米巴肝脓肿。一般不发热，可有慢性肝炎或肝硬化病史，进行性消瘦，肝大质硬有结节。经 AFP 测定及影像学检查可明确诊断。

（三）胆囊炎、胆石症

本病起病急骤，右上腹阵发性绞痛，急性发作时可有发热、寒战、恶心、呕吐、黄疸，右上腹局部性肌紧张，墨菲征阳性，B 超可发现胆道结石或胆囊肿大，抗菌药物治疗有效。

（四）其他

应与肝棘球蚴病、先天性肝囊肿、肝血管瘤、肝结核、继发性肝癌等相鉴别。

【预后】

与脓肿的大小、部位，患者的体质，治疗的效果及有无并发症有关。早期诊治预后较佳。晚期及并发多处穿孔者预后较差。治疗不彻底者易复发。

【治疗】

阿米巴肝脓肿的治疗多主张以内科治疗为主。

（一）病原治疗

抗阿米巴治疗应选用组织内杀阿米巴药，并辅以肠腔内抗阿米巴药，以达根治。

1. 硝基咪唑类

（1）甲硝唑：为国内外首选药物，每次 0.4g，每天 3 次，连服 10 天为 1 疗程，必要时可酌情重复。一般病情在 2 周左右恢复，脓腔吸收需 4 个月左右。重者可选甲硝唑静脉滴注，成人每次 0.5g，每隔 8 小时 1 次，疗程 10 天。

（2）替硝唑：口服吸收良好，药物能进入各种体液。成人每天 2g，1 次口服，连服 5 天为 1 疗程。重者可静脉滴注。

2. 氯喹 少数对硝基咪唑类无效者应换用氯喹。口服磷酸氯喹，成人每次 0.5g（基质 0.3g），每天 2 次，连服 2 天后改为每次 0.25g（基质 0.15g），每天 2 次，以 2~3 周为 1 疗程。

对有继发细菌性感染者应选用对病原菌敏感的抗菌药物。

（二）肝穿刺引流

B 型超声显示肝脓肿直径 3cm 以上、靠近体表者，可行肝穿刺引流，应于抗阿米巴药治疗 2~4 天后进行。穿刺应在 B 型超声波探查定位下进行。超声引导下穿刺并向脓肿内注射抗阿

笔记

米巴药物比单独内科或外科治疗更有效。脓液稠厚、不易抽出时，注入生理盐水或用 α 糜蛋白酶 5mg 溶于生理盐水 50ml 内，抽取 1/2 量注入脓腔，可使脓液变稀。较大脓肿在抽脓后注入甲硝唑 0.5g，有助于脓腔愈合。

(三) 对症与支持治疗

患者应卧床休息，给予高蛋白，高热量饮食，补充维生素，营养不良者应加强支持治疗。

(四) 外科治疗

对肝脓肿穿破引起化脓性腹膜炎者、内科治疗疗效欠佳者，可作外科手术引流。同时应加强抗阿米巴药物和抗菌药物的应用。

【预防】

阿米巴病的传播，主要是摄入被溶组织内阿米巴包囊污染的食物所致。蝇及蟑螂等昆虫亦可作媒介。预防阿米巴病必须保护水源，扑灭苍蝇、蟑螂，注意饮食卫生，不吃生冷蔬菜，不喝生水，饭前便后洗手，杜绝阿米巴包囊传播的机会。

溶组织内阿米巴常隐伏于肠腺窝和绒毛间隙之间，肠腔和组织内的药物不易发挥作用，故常难根治而迁延寄居。抗阿米巴用药需针对原虫的生物特性，注意选择与配伍、给药途径、剂量及疗程，并加强宿主防御功能。对无症状的阿米巴携带者亦需彻底治疗，消灭肠道寄生的病原体，杜绝传染源，防止后患。

（李家斌）

参考文献

1. 杨绍基，任红．传染病学．第 7 版．北京：人民卫生出版社，2008.

2. 马亦林，李兰娟．传染病学．第 5 版．上海：上海科学技术出版社，2011.

3. Ma P, Visvesvaea GS, Martinez AJ, et al. *Naegleria and Acanthamoeba* infection: review. Rev Infect Dis, 1990, 12: 490-510.

4. Greu G, Rsoult G. Parachlamydiaceae: potential emerging pathogens. Emerg Infect Dis, 2002, 8: 625-630.

第二节 疟　疾

疟疾(malaria)是由人类疟原虫感染引起的寄生虫病，主要由雌性按蚊(Anopheles, anopheline mosquito)叮咬传播。疟原虫先侵入肝细胞发育繁殖，再侵入红细胞繁殖，引起红细胞成批破裂而发病。临床上以反复发作的间歇性寒战、高热、继之出大汗后缓解为特点。间日疟及卵形疟可出现复发，恶性疟发热常不规则，病情较重，并可引起脑型疟等凶险发作。

【病原学】

疟疾的病原体为疟原虫。可感染人类的疟原虫共有 4 种，即间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)、卵形疟原虫(*P. ovale*)、三日疟原虫(*P. malariae*)和恶性疟原虫(*P. falciparum*)。

疟原虫的生活史包括在人体内和在按蚊体内两个阶段。

(一) 人体内阶段

疟原虫在人体内的裂体增殖阶段为无性繁殖期(asexual stage)。寄生于雌性按蚊体内的感染性子孢子(sporozoite)于按蚊叮人吸血时随其唾液腺分泌物进入人体，经血液循环而迅速进入

笔记

肝脏。在肝细胞内经 9~16 天从裂殖子(merozoite)发育为成熟的裂殖体(schizont)。当被寄生的肝细胞破裂时,释放出大量裂殖子。它们很快进入血液循环,侵犯红细胞,开始红细胞内的无性繁殖周期。裂殖子侵入红细胞后发育为早期滋养体,即环状体(ring form),经滋养体(trophozoite)发育为成熟的裂殖体。裂殖体内含数个至数 10 个裂殖子,当被寄生的红细胞破裂时,释放出裂殖子及代谢产物,引起临床上典型的疟疾发作。血中的裂殖子再侵犯未被感染的红细胞,重新开始新一轮的无性繁殖,形成临床上周期性发作。间日疟及卵形疟于红细胞内的发育周期约为 48 小时。三日疟约为 72 小时。恶性疟的发育周期为 36~48 小时,且发育先后不一,故临床发作亦不规则。

间日疟和卵形疟既有速发型子孢子(tachysporozoite),又有迟发型子孢子(bradysporozoite)。速发型子孢子在肝细胞内的发育较快,只需经 12~20 天就能发育为成熟的裂殖体。迟发型子孢子则发育较缓慢,需经 6~11 个月才能发育为成熟的裂殖体。迟发型子孢子亦称为休眠子(hypnozoite),是间日疟与卵形疟复发的根源。三日疟和恶性疟无迟发型子孢子,故无复发。

部分疟原虫裂殖子在红细胞内经 3~6 代增殖后发育为雌性配子体(female gametocyte)与雄性配子体(male gametocyte)。配子体在人体内的存活时间为 30~60 天。

（二）按蚊体内阶段

疟原虫在按蚊体内的交合、繁殖阶段为有性繁殖期(sexual stage)。当雌性按蚊吸血时,配子体被吸入其体内,开始其有性繁殖期。雌、雄配子体在蚊体内分别发育为雌、雄配子(gamete),两者结合后形成合子(zygote),发育后成为动合子(ookinete),侵入按蚊的肠壁发育为囊合子(oocyst)。每个囊合子中含有数千个子孢子母细胞(sporoblast),发育后形成具有感染能力的子孢子。这些子孢子可主动地移行于按蚊的唾液腺中,当按蚊再次叮人吸血时,子孢子就进入人体,并继续其无性繁殖周期。参见图 7-1。

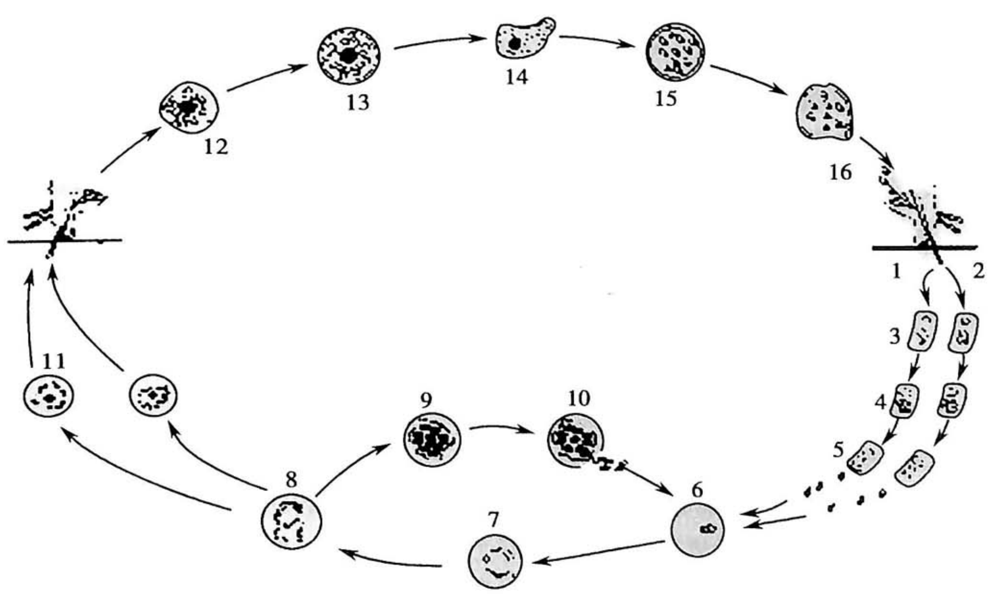


图 7-1 间日疟原虫和卵形疟原虫生活史

图中示雌性按蚊叮咬人体时子孢子进入人体。1. 速发型子孢子;2. 迟发型子孢子;3. 肝细胞内滋养体;4. 肝细胞内裂殖体;5. 被寄生的肝细胞破裂、释出裂殖子;6. 裂殖子侵入红细胞;7. 红细胞内环状体;8. 滋养体;9. 裂殖体;10. 被寄生的红细胞破裂、释出裂殖子,再侵入新的红细胞;11. 红细胞内的雌、雄配子体;12. 在按蚊消化道中雌、雄配子结合;13. 合子;14. 动合子;15. 囊合子,内含数千个子孢子母细胞;16. 囊合子发育成熟、破裂,释出子孢子,侵入按蚊唾液腺,于按蚊叮咬时再次进入人体

笔记

【流行病学】

(一) 传染源

疟疾患者和带疟原虫者。

(二) 传播途径

疟疾的传播媒介为雌性按蚊，经叮咬人体传播。少数病例可因输入带有疟原虫的血液或经母婴传播后发病。母婴传播的疟疾称为先天性疟疾（congenital malaria）或经胎盘传播的疟疾（transplacental malaria）。

在我国，最重要的疟疾传播媒介是中华按蚊（*Anopheles sinensis*），是平原地区间日疟的主要传播媒介。山区的疟疾传播以微小按蚊（*Anopheles minimus*）为主。在丘陵地区则以嗜人按蚊（*Anopheles anthropophagus*）为重要媒介。在海南省的山林地区，主要的传播媒介是大劣按蚊（*Anopheles drius*）。此外，我国传播疟疾的媒介尚有多斑按蚊（*Anopheles maculates*）、巴拉巴按蚊（*Anopheles balabacensis*）和嵌斑按蚊（*Anopheles tessellates*）等。

(三) 人群易感性

人对疟疾普遍易感。感染后虽可获得一定程度的免疫力，但不持久。再次同种疟原虫感染者，其临床症状较轻，甚至可无症状。而当非疟疾流行区的外来人员获得疟原虫感染时，其临床表现常较严重。各型疟疾之间无交叉免疫性。

(四) 流行特征

疟疾主要流行于热带和亚热带，其次为温带。这主要是因为本病的流行与传播媒介的生态环境因素密切相关。流行区以间日疟为最广，恶性疟主要流行于热带。三日疟和卵形疟相对较少见。我国除云南和海南两省为间日疟及恶性疟混合流行外，主要以间日疟流行为主。热带地区全年均可发病，其他地区发病以夏、秋季较多。

此外，随着我国对外开放、旅游和人员交流的不断发展，国内亦发现不少由疟疾流行区或境外带回的疟疾。

本病在全球致死的寄生虫病中居第一位，其次是血吸虫病和阿米巴病。目前全球约有 106 个国家 20 亿人居住在疟疾流行区，每年新发的疟疾患者为 3 亿 ~5 亿例，病死约 100 万 ~300 万例，其中约 100 万例为儿童，多为 5 岁以下的幼儿。在某些疟疾流行区中，约 10% 死亡的儿童是死于疟疾。

目前，疟原虫对各种抗疟药的耐药性在增多、增强，其中包括对青蒿琥酯的耐药性。

【发病机制与病理解剖】

疟原虫在红细胞内发育时一般无症状。当成批被寄生的红细胞破裂、释放出裂殖子及代谢产物时，它们作为致热原，可刺激机体产生强烈的保护性免疫反应，引起临床上的寒战、高热、继之大汗的典型发作(paroxysm)症状。释放出来的裂殖子部分为单核 - 吞噬细胞系统吞噬而消灭、部分则侵入新的红细胞，并继续发育、繁殖，不断循环，因而导致周期性临床发作。患者可获得一定的免疫力，此时虽仍有小量疟原虫增殖，但可无疟疾发作的临床表现，成为带疟原虫者。

疟疾患者临床表现的严重程度与感染疟原虫的种类密切相关。恶性疟原虫能侵犯任何年龄的红细胞，且其在红细胞内的繁殖周期较短，只有 36~48 小时，血液中疟原虫密度很高，可使 20% 以上的外周血红细胞受感染，相当于每立方毫米血液中有 10^6 个红细胞受感染。因此，贫血和其他临床表现都较严重。间日疟和卵形疟原虫常仅侵犯较年幼的红细胞，红细胞受感染率较低，在每立方毫米血液中受感染的红细胞常低于 25 000 个。三日疟仅感染较衰老的红细胞，在每立方毫米血液中受感染的红细胞常低于 10 000 个，故贫血和其他临床表现都较轻。

笔记

恶性疟原虫在红细胞内繁殖时，可使受感染的红细胞体积增大成为球形，胞膜出现微孔，彼

此较易黏附成团，并较易黏附于微血管内皮细胞上，引起微血管局部管腔变窄或堵塞，使相应部位的组织细胞发生缺血性缺氧而引起变性、坏死。若此种病理改变发生于脑、肺、肾等重要器官，则可引起相应的严重临床表现，如脑型疟疾（cerebral malaria）。

大量被疟原虫寄生的红细胞在血管内裂解，可引起高血红蛋白血症，出现腰痛、酱油色尿，严重者可出现中度以上贫血、黄疸，甚至发生急性肾功能衰竭，称为溶血性尿毒综合征（hemolytic uremic syndrome），亦称为黑尿热（black water fever）。此种情况也可由抗疟药物所诱发，如伯氨喹。

在单核 - 吞噬细胞系统的吞噬细胞中可有明显的疟色素沉着。细胞因子在疟疾发病机制中的作用尚未完全明确，但已发现 α- 肿瘤坏死因子（TNF-α）在恶性疟患者的血清中含量明显升高，并与脑型疟的发生和死亡相关。γ- 干扰素对肝细胞内疟原虫的繁殖有抑制作用，但对红细胞内疟原虫的繁殖则没有抑制作用。

疟原虫能够在宿主体内长期存在，并在自然界中持续传播，主要依靠其生活史中的两个特点。首先是在繁殖周期中产生大量的子代。红细胞内成熟的裂殖体含 8~32 个裂殖子；在孢子囊中可含有数千个子孢子。如此大量使其感染、繁殖的可能性明显增大。而且，不同阶段疟原虫抗原的多样性，也可能使其不易被宿主的免疫反应所清除。抗氯喹基因的出现使人类与疟疾之间的这场持久战争显得更加困难。

虽然疟疾是一种很古老的传染病，但在疟疾的发病机制中尚有未能很好解释的现象，如疟原虫在人红细胞中的繁殖为什么可从不同步变为同步？为什么在早期疟疾病例的红细胞中不能发现配子体？迟发型子孢子在肝细胞内的发育、成熟受什么调控？这些问题有待作进一步研究才能阐明。

【临床表现】

间日疟和卵形疟的潜伏期为 13~15 天，三日疟为 24~30 天，恶性疟为 7~12 天。

疟疾的典型症状为突发性寒战、高热和大量出汗。寒战常持续 20 分钟 ~1 小时。随后体温迅速上升，通常可达 40℃以上，伴头痛、全身酸痛、乏力，但神志清楚。发热常持续 2~6 小时。随后开始大量出汗，体温骤降，持续时间约为 30 分钟 ~1 小时。此时，患者自觉明显好转，但常感乏力、口干。各种疟疾的两次发作之间都有一定的间歇期。早期患者的间歇期可不规则，但经数次发作后即逐渐变得规则。间日疟和卵形疟的间歇期约为 48 小时，三日疟约为 72 小时。恶性疟约为 36~48 小时。反复发作造成大量红细胞破坏，可使患者出现不同程度的贫血和脾肿大。

脑型疟是恶性疟的严重临床类型，亦偶见于间日疟。主要的临床表现为剧烈头痛、发热，常出现不同程度的意识障碍。其发生除与受感染的红细胞堵塞微血管有关外，低血糖及细胞因子亦可能起一定作用。低血糖的发生与患者进食较少和寒战、高热时消耗较多能量有关。脑型疟的病情凶险，病死率较高。

恶性疟患者于短期内发生大量被疟原虫感染的红细胞破坏，大量血红蛋白尿可导致肾损害，甚至引起急性肾功能衰竭。

输血后疟疾的潜伏期多为 7~10 天，国内主要为间日疟，临床表现与蚊传疟疾相同。经母婴传播的疟疾较常于出生后 1 周左右发病。

再燃是由血液中残存的疟原虫引起的，因此，四种疟疾都有发生再燃的可能性。多见于病愈后的 1~4 周，可多次出现。

复发是由寄生于肝细胞内的迟发型子孢子引起的，只见于间日疟和卵形疟。复发多见于病愈后的 3~6 个月。输血后疟疾及母婴传播因无肝细胞内繁殖阶段，缺乏迟发型子孢子，故不会复发。

笔记

【诊断】

(一)流行病学资料

注意询问患者发病前是否到过疟疾流行区,有否被蚊叮咬,近期有无输血史等。

(二)临床表现

典型疟疾的临床表现是间歇发作性寒战、高热、大量出汗,贫血和脾肿大。间歇发作的周期有一定规律性,如间日疟为隔天发作一次,三日疟为隔2天发作一次。每次发作都经过寒战、高热,继之大汗热退的过程。一般较易与其他疾病相区别。但应注意在发病初期及恶性疟,其发作常不规则,使临床诊断有一定困难。脑型疟多在疟疾发作时出现神志不清、抽搐和昏迷。

(三)实验室检查

血液的厚、薄涂片经吉姆萨染色(Giemsa stain)后用显微镜油镜检查,寻找疟原虫,具有确定诊断及判断疟原虫密度的重要意义。厚血涂片(thick film)待干后作吉姆萨染色,红细胞可在染色中被破裂,镜检时仅可见白细胞、血小板和疟原虫。其检出率可比薄血涂片(thin film)提高10倍以上,但较难确定疟原虫的种类,最好能与先用甲醇固定再作吉姆萨染色的薄血涂片同时作参照检查,后者能区分疟原虫的种类。评价是否为恶性疟疾或同时伴恶性疟疾对治疗的选择具有重要意义。恶性疟疾患者的疟原虫密度常较高,在一个红细胞内常同时有一个以上的恶性疟原虫寄生。于寒战早期患者的血液涂片中,较常发现环状体。发作数次后可发现配子体。间日疟原虫的环状体、大滋养体和裂殖体都较恶性疟原虫大,而且红细胞胀大、疟色素较明显。骨髓涂片的阳性率稍高于外周血液涂片。

疟疾的其他实验室诊断方法包括:吖啶橙荧光染色法,具有检出速度较快、检出率较高的优点,但需用荧光显微镜检查。检测特异性DNA的聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR),灵敏度高,可达每毫升血液中含10个以上疟原虫的水平。

可用免疫学方法,如酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、放射免疫测定(radioimmunoassay, RIA)等,检测血液中疟原虫的特异性抗原与特异性抗体,具有方便、快速、敏感的特点。鉴于患者常于感染后3~4周才有特异性抗体出现,因而特异性抗体的检测临床应用价值较小,仅用于作本病的流行病学调查。

【鉴别诊断】

疟疾应与多种发热性疾病相鉴别,如败血症、伤寒、钩端螺旋体病、肾综合征出血热、恙虫病、胆道感染和尿路感染等。当发展为脑型疟时,应与乙型脑炎、中毒型菌痢、散发病毒性脑炎等相鉴别。

发病季节、地区等流行病学资料对鉴别诊断有一定帮助。上述疾病的特殊临床表现以及有关的实验室检查亦有较大帮助。然而,最重要的鉴别诊断依据是确定其病原体。大多数临床上误诊的疟疾病例都是由于医生对本病缺乏警惕所造成的。恶性疟临床表现不规则,如再忽视流行病学资料,则常致延误诊断。凡是不明原因发热者,尤其是发作性、间歇性发热者,如及时作血液或骨髓涂片的疟原虫检查,绝大多数病例可获得明确的诊断。

【预后】

疟疾的病死率因感染的虫种不同而差异较大,间日疟、三日疟和卵形日疟患者的病死率很低,而恶性疟患者的病死率则较高。婴幼儿感染、延误诊治和耐多种抗疟药虫株感染者的病死率较高。脑型疟患者的病死率达9%~31%,而且病后可出现多种后遗症,如偏瘫、失语、斜视、失明、小脑共济失调和精神异常等。

笔记

【治疗】

在疟疾的治疗中，最重要的是杀灭红细胞内的疟原虫。

(一) 抗疟原虫治疗

1. 选药原则及药物分类 药物的选择需根据感染虫种类是否为恶性疟疾，原虫密度大小，病情轻重，是否来自耐药流行区、局部地区的耐药类型，当地可供使用的药物。恶性疟疾感染即使无并发器官损害也建议应用两类药联合治疗，以免产生耐药，保护药物的有效性，尤其是使用作用时间较短的药物如青蒿素及其衍生物。抗疟药(antimalarial drugs)品种较多，主要分为以下几类：

(1) 喹啉衍生物：包括氯喹(chloroquine)、氨酚喹啉(amodiaquine)、甲氟喹(mefloquine)、奎宁(quinine)、卤泛群(盐酸氯氟菲烷，halofantrine hydrochloride，lumefantrine)、伯氨喹(primaquine)等。大多数针对红细胞内期，可用作控制症状，其中氯喹是目前非耐药疟疾的首选药物。伯氨喹能杀灭肝细胞内期及配子体，是目前唯一可供使用的预防复发和传播的药物。

(2) 青蒿素及其衍生物：该药作用于原虫膜系结构，损害核膜、线粒体外膜等而起抗疟作用。其吸收特快，起效快，很适用于凶险疟疾的抢救。其中青蒿琥酯的抗疟疗效显著、不良反应轻而少，耐药率很低，已在世界范围内广泛应用，尤其适用于孕妇和脑型疟疾患者的治疗。

(3) 抗叶酸类药物：通过抑制疟原虫 DNA 合成中的叶酸合成酶类而起作用，主要用作联合治疗。如磺胺多辛、乙胺嘧啶(pyrimethamine-sulfadoxine)。

(4) 核蛋白合成抑制药物：四环素、多西环素、克林霉素抑制疟原虫核蛋白合成。通常与快速起效的抗疟药合用(如奎宁)或作为预防用药。

抗疟药又可根据其作用环节分为杀灭红细胞内疟原虫的药物和杀灭红细胞内疟原虫配子体和迟发型子孢子的药物两大类。在抗疟病原治疗时需分别应用这两类药物。首先必须先应用一种杀灭红细胞内裂体增殖疟原虫的药物，如青蒿琥酯或氯喹等。作 G-6PD 活性检测，若结果正常，则再应用 1 种杀灭红细胞内疟原虫配子体和迟发型子孢子的药物，目前只有伯氨喹防止复发或传播。

2. 常用抗疟药

(1) 杀灭红细胞内疟原虫的药物：目前有多种抗疟药可供选择。

1) 青蒿素及其衍生物：可根据病情轻重或急缓选用口服、肌注或静脉注射。青蒿素(artemisinine)片，成人首次口服 1.0g，6~8 小时后服 0.5g，第 2、3 天各服 0.5g，3 天总剂量为 2.5g。青蒿素的衍生物，如双氢青蒿素(dihydroartemisinin)片，成人第一天口服 120mg，随后每天服 60mg，连用 7 天；或蒿甲醚(artemether)注射剂，首剂 300mg 肌内注射，第 2、3 天各再肌内注射 150mg；或青蒿琥酯(artesunate)，成人第一天每次服 100mg，每天服 2 次，第 2~5 天每次服 50mg，每天服 2 次，总剂量为 600mg。

2) 氯喹：用于对氯喹敏感的疟原虫感染治疗，具有高效、耐受性好、不良反应轻的优点。一般成人首次口服磷酸氯喹 1g(0.6g 基质)，6~8 小时后再服 0.5g(基质 0.3g)。第 2、3 天再各服磷酸氯喹 0.5g。3 天总剂量为 2.5g。

3) 盐酸甲氟喹：该药的血液半衰期较长，约为 14 天。成人顿服 750mg 即可。对耐氯喹的恶性疟原虫感染亦有较好的疗效。然而，近年来已有耐药株较广泛存在的报告。

4) 磷酸咯萘啶(pyronaridine phosphate)：是我国 20 世纪 70 年代研制的抗疟新药，能有效地杀灭红细胞内裂体增殖的疟原虫。

5) 哌喹(piperaquine)：本品作用类似氯喹，半衰期为 9 天，是长效抗疟药。耐氯喹的虫株对本品仍敏感。

6) 盐酸氨酚喹啉(amodiaquine dihydrochloridum)：作用与氯喹相似。每片 0.25g(基质 0.2g)，

笔记

第1天3片，第2、3天各2片。

7) 其他：新近研制或目前国内临床上较少应用的抗疟药物，包括奎宁，卤泛群，喹宁麦克斯（quinimax），本芴醇（benflumetolum），柏鲁捷特（paluject），阿替夫林（arteflene，常山素），阿托伐醌（atovaquone，阿托华君），磷酸萘酚喹（naphthoquine phosphate）等。

(2) 杀灭红细胞内疟原虫配子体和迟发型子孢子的药物

1) 磷酸伯氨喹：可杀灭红细胞内疟原虫配子体和肝细胞内迟发型子孢子，防止疟疾的传播与复发。成人每次口服磷酸伯氨喹13.2mg（7.5mg基质），每天服3次，连服8天。虽然恶性疟和三日疟无复发问题，但是为了杀灭其配子体，防止传播，亦应服用伯氨喹2~4天。由于伯氨喹可使红细胞内6-磷酸葡萄糖脱氢酶（glucose-6-phosphate dehydrogenase，G-6PD）缺陷的患者发生急性血管内溶血（acute intravascular hemolysis），严重者可因发生急性肾衰竭而致命，因此，于应用前应常规作G-6PD活性检测，确定无缺陷后才给予服药治疗。

2) 他非诺喹（tafenoquine，特芬喹）：是美国研制的8氨喹类杀灭红细胞内疟原虫配子体和迟发型子孢子的药物。初步临床试验显示，成人每天口服300mg，连服7天，预防疟疾复发效果良好。

3. 特殊情况的抗疟治疗

(1) 耐药的疟原虫感染者抗疟治疗：因青蒿琥酯和甲氟喹对耐氯喹疟原虫感染效果好、不良反应轻、价格便宜，在妊娠妇女及儿童中安全，前者为我国首选，后者为欧美无青蒿琥酯国家耐氯喹疟疾的首选药物。应采用联合用药治疗，如甲氟喹加磺胺多辛，蒿甲醚加卤泛群，青蒿琥酯加本芴醇，乙胺嘧啶加磺胺多辛、咯萘啶加乙胺嘧啶等。

对耐氯喹恶性疟疾：可选用青蒿素类联合、甲氟喹联合青蒿琥酯、奎宁联合多西环素或克林霉素。

(2) 妊娠妇女疟疾的抗疟治疗：与一般妇女比较，妊娠妇女对疟疾易感，并易发展为重症。可导致流产或先天性感染。

1) 妊娠早期：氯喹敏感者选用氯喹。耐氯喹或恶性疟感染者可选用奎宁联合克林霉素。

2) 妊娠中、晚期：青蒿琥酯联合克林霉素，或奎宁联合克林霉素。

(3) 脑型疟疾的病原治疗：可选用以下四种杀灭红细胞内裂体增殖疟原虫的药物，但国内最常应用的是青蒿琥酯的静脉注射剂型。

1) 青蒿琥酯：成人用60mg加入5%碳酸氢钠0.6ml，摇匀2分钟至完全溶解，再加5%葡萄糖注射液5.4ml，使最终为10mg/ml青蒿琥酯溶液，作缓慢静脉注射。或按1.2mg/kg体重计算每次用量。首剂注射后4、24、48小时分别再注射1次。若患者的神志恢复正常，可改为口服，每天服100mg，连服2~3天。

2) 氯喹：可用于敏感疟原虫株感染的治疗。用量为16mg/kg体重，加入5%葡萄糖注射液中，于4小时内静脉滴注，继以8mg/kg体重，于2小时内滴完。每天总用量不宜超过35mg/kg体重。

3) 奎宁：用于耐氯喹疟原虫株感染患者。二盐酸奎宁500mg加入5%葡萄糖注射液中，于4小时内静脉滴注。12小时后可重复使用。清醒后可改为口服。静脉滴注过快可导致心律失常、低血压甚至死亡。

4) 磷酸咯萘啶：按3~6mg/kg体重计算，用生理盐水或等渗葡萄糖注射液250~500ml稀释后作静脉滴注，12小时后可重复应用。神志清醒后可改为口服。

（二）对症及支持治疗

脑型疟常出现脑水肿与昏迷，应及时给予脱水治疗。监测血糖，以及时发现和纠正低血糖。应用低分子右旋糖酐，有利于改善微血管堵塞或加用血管扩张剂己酮可可碱（pentoxifylline）治疗，可提高脑型疟疾患者的疗效。高热者可加对乙酰氨基酚（acetaminophen）、布洛芬（ibuprofen）等解热镇痛药治疗可加快退热速度。对超高热患者可短期应用肾上腺皮质激素。

笔记

【预防】

(一) 管理传染源

健全疫情报告、根治疟疾现症患者及带疟原虫者。

(二) 切断传播途径

主要是消灭按蚊，防止被按蚊叮咬。清除按蚊幼虫滋生场所及广泛使用杀虫药物。个人防护可应用驱避剂或蚊帐等，避免被蚊叮咬。

(三) 保护易感人群

疟疾疫苗接种与药物干预相结合将有望大大减少疟疾的发病率和病死率，但由于疟原虫抗原的多样性，给疫苗研制带来很大困难。目前研制的重组融合蛋白疫苗已在非洲进行三期临床试验，初步显示可喜的结果。

药物预防是目前较常应用的措施。间断预防性治疗（intermittent preventive treatment，IPT），每周 1 次，有助于减少高危人群的感染，对高疟区的健康人群及外来人群可酌情选用。成人常用氯喹，口服 0.5g。在耐氯喹疟疾流行区，可用甲氟喹 0.25g。亦可选用乙胺嘧啶 25mg，或多西环素（doxycycline）0.2g。孕妇、儿童宜服用氯喹作预防。

（赵志新）

参考文献

1. 杨绍基. 传染病学. 第6版. 北京：人民卫生出版社，2007.
2. Joel G Breman. Epidemiology, prevetion and control of malaria in endemic areas. literature review current through: Oct 2012, http://www.uptodate.com.
3. Mark Travassos. Antimalarial drugs: An overview. literature review current through: Oct 2012, http://www.uptodate.com.
4. Jason D Maguire. Overview of non-falciparum malaria. literature review current through: Oct 2012, http://www.uptodate.com.
5. Johanna Daly. Treatment of uncomplicated falciparum malaria. literature review current through: Oct 2012, http://www.uptodate.com.

第三节 黑 热 病

黑热病（Kala-azar）又称内脏利什曼病（visceral leishmaniasis），是杜氏利什曼原虫（*Leishmania donovani*）感染引起的慢性地方性传染病，经由白蛉传播。临床上以长期不规则发热，消瘦，肝脾肿大(尤以脾脏肿大更为显著)，全血细胞减少及血清球蛋白增多为特征。近几年，在西部六省(新疆、甘肃、内蒙古、陕西、山西和四川)呈散发态势，每年新发生的病例数在 400 例左右，其中新疆、甘肃和四川三省新发病例占 90% 以上。

【病原学】

引起内脏利什曼病的病原体是杜氏利什曼原虫。利什曼原虫属锥体科，生活史有前鞭毛体（promastigote）和无鞭毛体（amastigote）两个时期。杜氏利什曼原虫的前鞭毛体见于白蛉消化道，在 22~25℃培养基中，呈纺锤形，前端有一游离鞭毛，其长度与体长相仿，约 11~16μm。无鞭毛体（利杜体，Leishman-donovan body）见于人和哺乳动物单核 - 吞噬细胞内，在 37℃组织培养中呈

笔记

卵圆形，大小约 4.4μm × 2.8μm。

当雌白蛉叮咬患者和被感染动物时，血中利杜体被吸入白蛉胃中，2~3 天后发育为成熟前鞭毛体，活动力加强并迅速繁殖，1 周后大量聚集于白蛉口腔和喙，此时再叮咬人或其他动物宿主时，成熟前鞭毛体随唾液侵入，在皮下组织鞭毛脱落成为无鞭毛体（利杜体）。有些利杜体被吞噬细胞吞噬，有些则可侵入血流，到达身体各部位如肝、脾、骨髓和淋巴结等的单核 - 吞噬细胞系统中大量繁殖引起病变。杜氏利什曼原虫的生活周期见图 7-2。

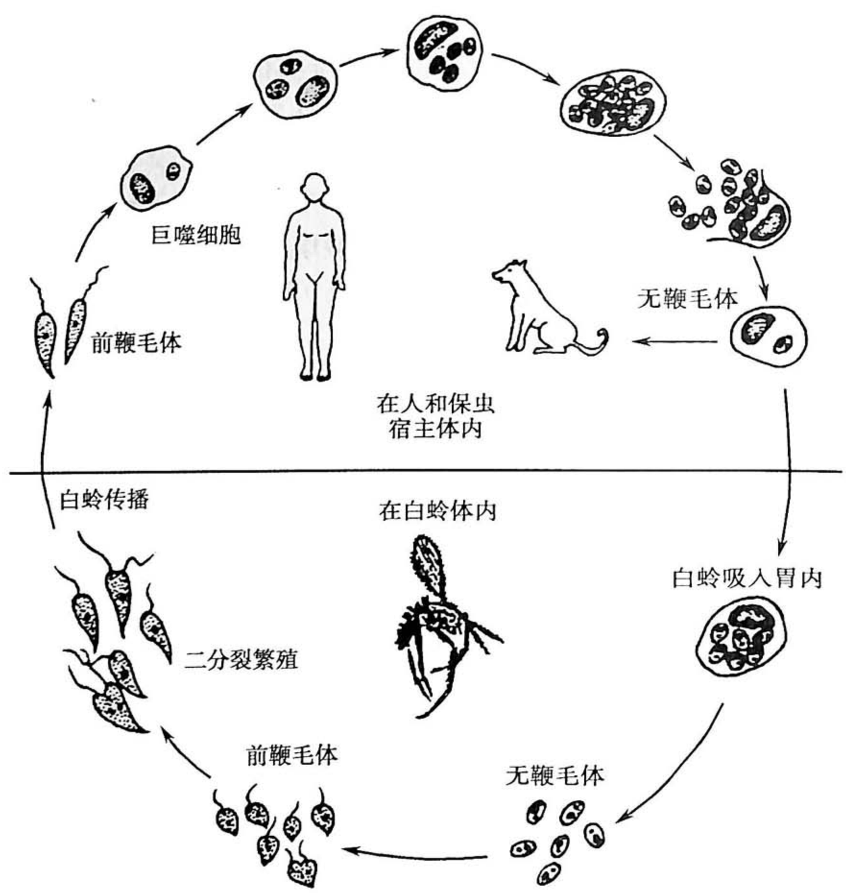


图 7-2 杜氏利什曼原虫生活周期

【流行病学】

(一) 传染源

患者与病犬为主要传染源。不同地区传染源可不同，城市平原地区以患者为主要传染源，丘陵山区主要传染源为病犬，在边远荒漠地区，野生动物为主要传染源。

(二) 传播途径

主要通过白蛉叮咬传播，偶可经口腔黏膜、破损皮肤、胎盘或输血传播。流行病学调查显示，在我国传播媒介有以下四种白蛉：①中华白蛉（Phlebotomus chinesis）：为我国黑热病的主要传播媒介，分布很广，除新疆、甘肃西南和内蒙古的额济纳旗外均有存在。②长管白蛉（P. longiductus）：仅见于新疆。③吴氏白蛉（P. Wui）：为西北荒漠内最常见的蛉种，野生野栖。④亚历山大白蛉（P. alexandri）：分布于甘肃和新疆吐鲁番的荒漠。

(三) 人群易感性

人群普遍易感，但易感性随年龄增长而降低。病后有较持久的免疫力。免疫缺陷者，如骨髓、器官移植及接受其他免疫抑制治疗人群，成为新的需要关注的易感人群。

笔记

（四）流行特征

本病为地方性传染病，但分布较广，亚、欧、非、拉丁美洲均有本病流行。主要流行于印度及地中海沿岸国家。随着气候的改变，人与动物迁徙的变化，导致低流行区病例增多。

流行于我国长江以北17个省市自治区。因起病缓慢，发病无明显季节性。男性较女性多见。农村较城市多发。人源型主要见于平原地区，以较大儿童及青壮年发病居多。犬源型主要见于丘陵山区，10岁以下的儿童多见；自然疫源型见于新疆、内蒙古某些荒漠地区，以2岁以内的婴儿多见。

【发病机制与病理解剖】

当受感染白蛉叮咬人时，将前鞭毛体注入皮下组织，少部分被中性粒细胞破坏，大部分被单核-吞噬细胞系统的巨噬细胞所吞噬并在其中寄生、分裂并繁殖，随血流至全身。寄生的细胞破裂后，原虫释放，又被其他单核-吞噬细胞所吞噬，如此反复，导致机体单核-巨噬细胞大量增生，肝、脾及淋巴结肿大，骨髓增生。细胞增生和继发的阻塞性充血是肝脾、淋巴结大的基本原因。由于脾功能亢进及细胞毒性变态反应所致免疫性溶血，可引起全血细胞减少，血小板显著降低，患者易发生鼻出血、齿龈出血。由于粒细胞及免疫活性细胞的减少，机体免疫功能低下，易引起继发感染。因浆细胞大量增加，引起血清球蛋白增高。

基本病理变化为巨噬细胞及浆细胞明显增生，主要病变部位在富有巨噬细胞的脾、肝、骨髓及淋巴结。脾常显著增大，重量可达4~5kg，髓质内巨噬细胞极度增生，内含大量利杜体，浆细胞亦增生。脾内静脉血行受阻而充血，小动脉受阻可出现梗死。肝可轻至中度肿大，库普弗细胞、肝窦内皮细胞内有大量利杜体，肝细胞受压而萎缩。骨髓巨噬细胞显著增生，内有大量利杜体，中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及血小板生成均显著减少。淋巴结轻至中度肿大，病变相似。

【临床表现】

潜伏期长短不一，10天至9年，平均3~5个月。

（一）典型临床表现

1. 发热 起病缓慢，症状轻而不典型。典型病例呈双峰热型，现大多为长期不规则发热。可伴畏寒、盗汗、食欲下降、乏力、头昏等症状。发热虽持续较久，但全身中毒症状不明显，部分患者仍能坚持工作。

2. 脾、肝及淋巴结大 脾脏呈进行性增大，自起病2~3周即可触及，质地柔软，以后随病期延长，肿大逐渐明显且变硬，半年可平脐水平，年余可达盆腔，若脾内栓塞或出血，则可引起脾区疼痛和压痛。肝轻度至中度增大，质地软，偶有黄疸和腹水。淋巴结亦为轻度至中度肿大。

3. 贫血及营养不良 病程晚期可出现，有精神委靡、心悸、气短、面色苍白、水肿及皮肤粗糙，皮肤颜色可加深故称之为黑热病。亦可因血小板减少而出现鼻出血、牙龈出血及皮肤出血点等。

在病程中症状缓解与加重可交替出现，一般病后1个月进入缓解期，体温下降，症状减轻，脾缩小，血象好转，持续数周后又可反复发作，病程迁延数月。病程愈长缓解期愈短，终至症状持续而无缓解。

（二）特殊临床类型

1. 皮肤型黑热病 大多分布于平原地区，多数患者有黑热病史，亦可发生在黑热病病程中，少数为无黑热病病史的原发患者。皮损主要是结节、丘疹和红斑，偶见褪色斑，表面光滑，不破溃亦很少自愈，结节可连成片（图7-3）。皮损可见于身体任何部位，但面颈部多见（图7-4），在结节内可查到无鞭毛体。皮肤型黑热病易与瘤型麻风混淆。患者一般情况良好，大多数能照常工作及劳动，病程可长达数年之久。

笔记



图 7-3 黑热病患者皮肤改变



图 7-4 黑热病患者面部改变

2. 淋巴结型黑热病 较少见，多无黑热病病史，亦可与黑热病同时发生。表现为浅表淋巴结大，尤以腹股沟部多见，其大小不一，无红肿或压痛。全身情况良好，肝脾多不大或轻度增大。

【实验室检查】

（一）血常规及血清蛋白

全血细胞减少，其中白细胞数减少最明显，一般为（1.5~3）$\times 10^9$/L，重者可少于 1×10^9/L，主要是中性粒细胞减少甚至完全消失，嗜酸性粒细胞数亦减少，淋巴结型患者血象多正常，嗜酸性粒细胞常增高。贫血常为中度。血小板数明显降低，一般为（40~50）$\times 10^9$/L。血沉多增快。球蛋白显著增加，白蛋白减低，A/G 可倒置，球蛋白沉淀试验阳性。

（二）病原学检查

1. 涂片检查 常用骨髓涂片检查利杜体（图 7-5），此法最为常用，阳性率为 80%~90%。脾脏穿刺涂片阳性率高达 90%~99%，但有一定危险性而很少采用。淋巴结穿刺涂片阳性率亦高达 46%~87%，可用于检查治疗后复发患者。外周血厚涂片阳性率为 60%。皮肤型及淋巴结型患者，可从皮损处及肿大淋巴结中取材涂片。

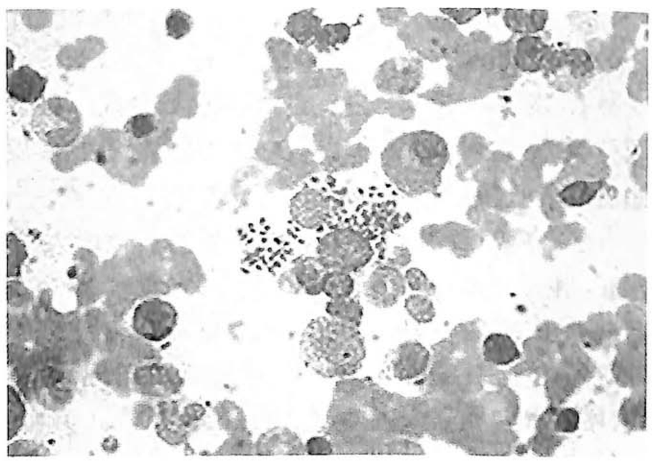


图 7-5 杜氏利什曼原虫患者骨髓涂片

2. 培养法 如原虫量少涂片检查阴性，可将穿刺物作利什曼原虫培养。将上述穿刺物接种于 NNN 培养基，经 22~25℃、培养 7~10 天，若查见活动的前鞭毛体，则判为阳性结果。

（三）血清免疫学检测

1. 检测特异性抗体 间接免疫荧光抗体试验（IFA）、酶联免疫吸附法（ELISA）及间接血凝（IHA）等方法检测特异性抗体，敏感性及特异性均较高，其中 IFA 法及 ELISA 法阳性率几乎达 100%，但可有假阳性。

2. 检测特异性抗原 单克隆抗体抗原斑点试验（McAb-AST）及单降抗体斑点 ELISA（Dot-ELISA）检测循环抗原，特异性及敏感性高，用于早期诊断，亦可用于疗效评估。采用重组抗原 rK39 的直接凝集反应（IDT）和免疫色谱法（ICT）因其快速及敏感性高在现场筛选中应用多，但

不能区分现症感染及既往感染。新的重组抗原K28有望进一步提高检测的特异性。

（四）分子生物学检测

分子生物学检测属于病原学诊断方法，与传统的病原学方法相比具有敏感性高，特异性强的特点，可确定内脏利什曼原虫的种类。实时定量PCR可有效检测、评估感染者体内的虫体载量，有效评估疗效，亦为流行区无症状感染者的筛查提供了新的工具。环介导等温扩增技术(loop-mediated isothermal amplification，LAMP)在现场病例筛查逐渐得到广泛的应用。

【并发症】

多见于疾病晚期。

（一）继发细菌性感染

易并发肺部炎症、细菌性痢疾、齿龈溃烂、走马疳等。

（二）急性粒细胞缺乏症

表现为高热、极度衰竭、口咽部溃疡与坏死、局部淋巴结肿大及外周血象中性粒细胞显著减少，甚至消失。

【诊断】

（一）流行病学资料

有在流行区居住或逗留史，是否为白蛉活动季节(5~9月)。

（二）临床表现

起病缓慢，长期、反复不规则发热，全身中毒症状相对较轻，进行性肝、脾肿大，贫血、白细胞减少及营养不良等。

（三）实验室检查

全血细胞减少，甚至中性粒细胞缺乏；血红蛋白呈中度贫血改变，血小板减少；血清球蛋白显著增高，白蛋白下降。血清特异性抗原抗体检测阳性有助于诊断。尽早行骨髓、淋巴结或脾、肝组织穿刺涂片；找到病原体是确诊的主要依据。检测利什曼原虫核酸可确诊并评估疗效。

（四）治疗性诊断

对高度疑似而未检出病原体者，可用锑剂试验性治疗，若疗效显著有助于本病诊断。

【鉴别诊断】

本病需与其他长期发热、脾大及白细胞减低的疾病鉴别，如白血病、疟疾、慢性血吸虫病、恶性组织细胞病、结核病、伤寒、布氏杆菌病、霍奇金病等。

【预后】

预后取决于早期诊断、早期治疗及有无并发症。如未予治疗，患者可于2~3年内因并发症而死亡。自采用葡萄糖酸锑钠以来，病死率减少，治愈率达95%以上。少数可复发。有并发症者预后较差。

【治疗】

（一）一般治疗

卧床休息，进高热量、高蛋白、高维生素饮食。应加强口腔卫生及护理，严重患者特别是合并急性粒细胞缺乏或走马疳者，预防和治疗继发感染。一般情况差者可予输血或输注粒细胞，抗感染治疗等

(二) 病原治疗

首选 5 价锑制剂葡萄糖酸锑钠(sodium stibogluconate)，一般成人一次 6ml(1 支，含五价锑 0.6g)，一天 1 次，连用 6~10 天；或总剂量按体重 90~130mg/kg(以 50kg 为限)，等分 6~10 次，每天 1 次。小儿总剂量按体重 150~200mg/kg，分为 6 次，每天 1 次。对敏感性较差的虫株感染，可重复 1~2 个疗程，间隔 10~14 天。对全身情况较差者，可每周注射 2 次，疗程 3 周或更长。对新近曾接受锑剂治疗者，可减少剂量。5 价锑制剂对杜氏利什曼原虫有很强的杀虫作用。疗效迅速而显著，不良反应少，病原体消除率为 93%~99%，2 年复发率低于 10%。复发病例可再用本品治疗。病情危重或有心、肝疾患者慎用或改用 3 周疗法。

对锑剂无效或禁忌者可选下列非锑剂药物：

米替福新(miltefosine)：是近年来合成的一种口服治疗内脏利什曼病的新药，疗效好而且安全。成人每天口服 100mg，相当于 2.5mg/kg，28 天为 1 疗程。其疗效优于肌内注射葡萄糖酸锑钠，近期治愈率可达 100%，但复发率较高(2%~10%)。目前认为口服米替福新可作为肌内注射葡萄糖酸锑钠的替代治疗。

两性霉素 B 脂质体(liposomal amphotericin B，L-AMB)：对于本病具有良好的疗效，但价格过高阻止了其在低收入国家的广泛应用，新提出的短疗程、大剂量方案有望改善这一现状。有研究显示单剂量 10mg/kg 的 L-AMB 与传统的两性霉素 B 方案(每次剂量为 1mg/kg，每 2 天用药一次，15 次为 1 疗程)在疗效上无明显差异，且不良反应较轻。

巴龙霉素(paromomycin)：在印度及一些国家经过三期临床试验已经批准用于黑热病的治疗。成人按 15mg/(kg·d)，21 天为一个疗程，可达到与葡萄糖酸锑钠剂相似的效果，且安全、便宜。

为了进一步缩短疗程，增强难治性病例的临床治愈率，有研究者提出联合治疗方案。一项联合治疗的效价比研究显示米替福新联合巴龙霉素优于两性霉素 B 脂质体与巴龙霉素。两性霉素 B 脂质体与巴龙霉素、两性霉素 B 脂质体与米替福新或米替福新联合巴龙霉素均可达到 97% 的治愈率。

治愈标准：体温正常，症状消失，一般情况改善；增大的肝脾回缩；血象恢复正常；原虫消失；治疗结束随访半年以上无复发。患者经特效药物治疗后，痊愈率较高，一般不会再次感染，可获得终生免疫。

(三) 脾切除

巨脾或伴脾功亢进，或多种治疗无效时应考虑脾切除。术后再给予病原治疗，治疗 1 年后无复发者视为治愈。

【预防】

应采取综合措施。

(一) 管理传染源

治疗患者、控制病犬：在流行区白蛉繁殖季节前，应普查及根治患者。山丘地带应及时查出病犬，并捕杀掩埋。

(二) 消灭传播媒介

灭蛉、防蛉：在平原地区采用敌敌畏、美曲膦酯(敌百虫)、223(1.5~2.0g 纯药 /m^2)或溴氢氯酯 12.5~25mg 纯药 /m^2)进行喷洒杀灭白蛉、防止其滋生。在山区、丘陵及荒漠地区对野栖型或偏野栖型白蛉，采取防蛉、驱蛉措施，以减少或避免白蛉的叮咬

(三) 加强个人防护

用细孔纱门纱窗或蚊帐。用邻苯二甲酸二甲酯涂皮肤，以防白蛉叮咬。

(赵英仁)

笔记

参考文献

1. 杨绍基. 传染病学. 北京:人民卫生出版社,2005.
2. 李玉凤. 我国黑热病的流行概况和防治现状. 中国病原生物学杂志,2011,6(8):629-631.
3. Van Griensven J. Visceral leishmaniasis. Infect Dis Clin North Am,2012,26(2):309-322.
4. Srivastava G. Diagnosis of visceral leishmaniasis: developments over the last decade. Parasitol Res,2012,110(3):1065-1078.

第四节 弓形虫病

弓形虫病(toxoplasmosis)是由刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)引起的人畜共患疾病。本病为全身性疾病,呈世界性分布。在人体多为隐性感染,临床表现复杂,易造成误诊,主要侵犯眼、脑、心、肝、淋巴结等。孕妇感染后,病原可通过胎盘感染胎儿,直接影响胎儿发育,致畸严重,已引起广泛重视。它是艾滋病患者重要的机会性感染之一。

【病原学】

刚地弓形虫,属于球虫目、弓形虫科、弓形虫属。生活周期需要两个宿主,分别进行无性生殖和有性生殖:中间宿主包括哺乳动物(至少 14 种)、鱼类、鸟类、昆虫类等动物和人类,终末宿主则为猫和猫科动物。弓形虫有 5 个发育期:速殖子期、缓殖子期、裂殖子期、配子体期、子孢子期;根据其发育阶段的不同有五种形态,包括滋养体、包囊、裂殖体、配子体和卵囊。其中滋养体、包囊、卵囊与传播及致病有关。中间宿主体内只出现滋养体和包囊,终宿主体内五种形态俱存。

弓形虫具有双宿主生活周期,分两个发育阶段。前者在各中间宿主和终末宿主组织内发育,后者仅于终末宿主小肠黏膜上皮细胞内发育。

不同发育期弓形虫的抵抗力有明显差异。滋养体对温度和消毒剂较敏感,加热 54℃能存活 10 分钟,但对寒冷有抵抗力;在 1% 甲酚皂溶液(来苏)或盐酸溶液中 1 分钟即死亡。包囊的抵抗力较强,4℃可存活 68 天,胃液内可耐受 3 小时,但不耐干燥,56℃ 10 分钟即可死亡。卵囊对酸、碱和常用消毒剂的抵抗力较强,但对热的抵抗力较弱,因此,加热是防止卵囊传播最有效的方法。

【流行病学】

(一) 传染源

弓形虫病的传染源主要是动物,猫和猫科动物因其粪便中排卵囊数量多,且持续时间长,是本病最重要的传染源。我国猪的弓形虫感染率也较高,是重要传染源。急性期。作为传染源的意义不大。

(二) 传播途径

有先天性和获得性两种。前者指胎儿在母体经胎盘而感染;后者主要经口感染,可因食入未煮熟的含弓形虫的肉制品、蛋品、奶类而感染。接触被卵囊污染的土壤、水源亦为重要的传播途径,可经损伤的皮肤和黏膜传播。经输血、器官移植可在人与人之间传播弓形虫病。节肢动物携带卵囊也具有一定的传播意义。

笔记

(三) 易感人群

人类对弓形虫普遍易感，胎儿、婴幼儿、肿瘤、艾滋病患者及长期接受免疫抑制剂者最易被感染。免疫缺陷者可使隐性感染复燃而出现急性症状。职业、生活方式、饮食习惯与弓形虫感染密切相关。兽医、屠宰人员、孕妇及免疫功能低下者为高危人群

(四) 流行特征

本病呈世界性分布，人群抗体阳性率为25%~50%，全球约10亿人感染，发展中国家约2.5亿人感染，多数为隐性感染。我国为流行地区，人群感染率较高，少数民族地区及农村感染率更高，其分布无明显季节差异，一般呈散发，偶见家庭聚集现象

【发病机制与病理解剖】

(一) 发病机制

弓形虫主要经消化道侵入人体，经局部淋巴结或直接进入血循环，造成虫血症。初次感染因机体尚无特异免疫功能，血流中的弓形虫很快侵入各组织器官，在细胞内以速殖子形式迅速分裂增殖，直到宿主细胞破裂后，逸出的速殖子再侵入邻近细胞，如此反复，使局部组织坏死，伴有以单核细胞浸润为主的急性炎症反应。包囊内缓殖子是引起慢性感染的主要形式，包囊因缓殖子增殖而体积增大，挤压器官，造成功能障碍。游离的虫体可刺激机体产生迟发性变态反应，并形成肉芽肿。

宿主感染弓形虫后，在正常情况下，可产生有效的保护性免疫，多数无明显症状，当宿主有免疫缺陷或免疫功能低下时才引起弓形虫病，即使隐性感染，也可导致复发或致死的播散性感染。

(二) 病理解剖

肠系膜淋巴结肿大，有点状出血、坏死灶。肺内可见坚硬的白色结节、坏死斑。脾脏肿大、坏死，血管周围有浸润现象。眼内可见局部坏死灶，脑部表现为局灶性或弥漫性脑膜炎。

【临床表现】

多数是没有症状的带虫者，仅少数人发病。临床上轻型多为隐性感染，重者可出现多器官功能损害。

(一) 先天性弓形虫病

主要发生在初次感染的孕妇，呈急性经过。母体感染如发生在妊娠早期，多引起流产、死产或生下发育缺陷儿；妊娠中期感染，多出现死胎、早产和严重的脑、眼疾患；妊娠晚期感染，胎儿发育可以正常，但可有早产，或出生数月或数年后才逐渐出现症状，如心脏畸形、心脏传导阻滞、耳聋、小头畸形或智力低下。

(二) 获得性弓形虫病

因虫体侵袭部位和机体反应性不同而呈现不同的临床表现 轻者多为隐性感染，主要表现为淋巴结肿大。重者可并发心肌炎、肺炎，也可出现中枢神经系统症状 在艾滋病及恶性肿瘤等免疫功能低下者，常表现为脑炎、脑膜脑炎、癫痫和精神异常 眼病表现以脉络膜视网膜炎为多见。

【实验室检查】

(一) 病原检查

1. 直接涂片 取患者血液、骨髓或脑脊液、胸腹水、痰液、支气管肺泡灌洗液、眼房水、羊水等作涂片，用常规染色或免疫细胞化学法检测，可发现弓形虫花环、链条和簇状群体，位于细胞质内。淋巴结、肌肉、肝、胎盘等活组织切片，作瑞氏或吉姆萨染色镜检可找到滋养体或包囊，但

阳性率不高。

2. 动物接种　取待检体液或组织悬液，接种小白鼠腹腔内，可造成感染并找到病原体，第一代接种阴性时，应至少盲目传代 3 次。

3. 细胞培养　弓形虫速增殖子适应多种传代细胞系。已有 Hela 细胞、鸡胚成纤维细胞与兔睾丸单层成纤维细胞培养的报道。

（二）免疫学检查

1. 检测血清中的抗虫体表膜抗体　所用抗原主要有速殖子可溶性抗原（胞质抗原）和胞膜抗原。前者的抗体出现较早（用染色试验、间接免疫荧光试验检测），特异、敏感、重复性好，是检测的首选方法，而后者的抗体出现较晚（用间接血凝试验等检测）。采用多种方法同时检测可起互补作用而提高检出率。

2. 检测血清或体液中的弓形虫循环抗原　常用 ELISA 法，具有较高的特异性，能检出血清中 0.4μg/ml 的抗原，是弓形虫急性感染的可靠指标。

3. 皮肤试验　弓形虫素皮内试验（toxoplasmin test）较为特异，感染后阳性出现较晚，但持续时间很久，适用于流行病学调查。

（三）其他

外周血白细胞略有增高，淋巴细胞或嗜酸性粒细胞比例增高，有时可见异型淋巴细胞。

【并发症】

主要并发症为继发细菌感染。胎儿、婴幼儿、肿瘤、艾滋病患者及长期使用免疫抑制剂者患弓形虫病后，极易继发细菌感染，出现寒战、高热、毒血症状。

【诊断】

如有视网膜脉络膜炎、脑积水、头小畸形、眼球过小或脑钙化者，应考虑本病的可能，确诊则必须找到病原体或血清学试验阳性。

【鉴别诊断】

先天性弓形虫病应与 TORCH 综合征（风疹、巨细胞病毒感染、单纯疱疹和弓形虫病）中的其他疾病相鉴别。此外尚需与梅毒、李斯特菌或其他感染性脑病、胎儿败血症、传染性单核细胞增多症、淋巴结核等鉴别。病原体应与利杜体和荚膜组织胞浆菌相鉴别。

【预后】

取决于宿主的免疫功能状态以及受累的器官。孕期感染可致妊娠异常或胎儿先天畸形。先天性弓形虫病的预后较差，未治疗者病死率约 12%。免疫功能低下者患弓形虫病易发生全身播散，有相当高的病死率。单纯淋巴结肿大型预后良好。

【治疗】

（一）病原治疗

成人弓形虫感染多呈无症状带虫状态，一般不需抗虫治疗。只有以下几种情况才进行抗虫治疗：①急性弓形虫病；②免疫功能缺损，如艾滋病、恶性肿瘤、器官移植等患者发生弓形虫感染；③确诊为孕妇急性弓形虫感染；④先天性弓形虫病（包括无症状感染者）。弓形虫病治疗药物的选择和持续时间取决于弓形虫病的临床表现和免疫状态。目前公认的药物有乙胺嘧啶、磺胺嘧啶、阿奇霉素（azithromycin）、乙酰螺旋霉素（acetylspiramycin）、克林霉素等。乙胺嘧啶和磺胺嘧啶联合治疗有协同作用，免疫功能正常的急性感染者疗程 1 个月，免疫功能低下者应适当延

笔记

长疗程，伴艾滋病的患者应给予维持量长期服用。因乙胺嘧啶有致畸可能，孕妇在妊娠4个月内可选用乙酰螺旋霉素进行治疗。

（二）支持疗法

可采取加强免疫功能的措施，如给予胸腺肽等药物。对眼弓形虫病和弓形虫脑炎等可应用肾上腺皮质激素以防治脑水肿。

【预防】

（一）开展卫生宣教，提高医务人员和群众对弓形虫病的认识

搞好环境卫生，做好水源、粪便及禽畜管理。不吃生肉及不熟的肉、蛋及乳类。不要与猫、狗等动物接触。对易感人群，如屠宰场及肉类加工人员等，要做好个人卫生，定期检测血清抗体。

（二）妊娠前定期检查

孕妇应定期检测血清抗体，首次检测的孕期为10~12周，阴性者须在20~22周时复查，不论首次检查还是复查，如能确定有孕期感染，均应考虑治疗性人工流产，以免产后约半数新生儿出现先天性弓形虫病。复查阴性者，应于足月时再行第3次检测。首次检测IgM阳性提示为近期感染。对孕妇进行治疗可降低新生儿出生时的亚临床感染率。

（阮 冰）

参考文献

1. 李兰娟．传染病学．第2版．北京：高等教育出版社，2011.

2. 谢元林．实用人畜共患传染病学．北京：科学技术文献出版社，2007.

3. Kim K. Toxoplasmas: the next 100 years. Microbes Infect, 2008, 10: 978-984.

4. Pappas G. Toxoplasmosis snapshots: global status of toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. Int. J. Parasitol, 2009, 39: 1385-1394.

第八章　蠕　虫　病

第一节　日本血吸虫病

日本血吸虫病(schistosomiasis japonica)是日本血吸虫(*Schistosoma japonicum*)寄生于门静脉系统所引起的疾病。由皮肤接触含尾蚴的疫水而感染，主要病变为虫卵沉积于肠道和肝脏等组织而引起的虫卵肉芽肿。急性期患者有发热、腹痛、腹泻或脓血便，肝大与压痛等，血中嗜酸性粒细胞显著增多。慢性期以肝脾大或慢性腹泻为主。晚期则以门静脉周围纤维化病变为主，可发展为肝硬化、巨脾与腹水等。有时可发生血吸虫病异位损害。

血吸虫病(schistosomiasis)是由血吸虫寄生于人体所致的疾病。目前公认寄生于人体的血吸虫主要有五种，即日本血吸虫、曼氏血吸虫(*S.mansoni*)、埃及血吸虫(*S.haematobium*)、间插血吸虫(*S.intercalatum*)与湄公血吸虫(*S.mekongi*)。血吸虫病广泛分布于非洲、亚洲、南美和中东76个国家。据世界卫生组织估计，目前全球约6亿人口受血吸虫感染威胁，约2亿人受感染。日本血吸虫病流行于中国、菲律宾与印尼。20世纪50年代我国约有1000万人受感染。根据2004年疫情调查统计，我国血吸虫病患者数为84.2万，其中晚期患者为2.8万人。

【病原学】

日本血吸虫雌雄异体，寄生在人或其他哺乳类动物的门静脉系统。成虫在血管内交配产卵，一条雌虫每天可产卵1000个左右。大部分虫卵滞留于宿主肝及肠壁内，部分虫卵从肠壁穿破血管，随粪便排至体外。从粪便中排出的虫卵入水后，在适宜温度(25~30℃)下孵出毛蚴，毛蚴又侵入中间宿主钉螺(Oncomelania hupensis)体内，经过母胞蚴和子胞蚴二代发育繁殖，约7~8周后即有尾蚴不断逸出，每天数十条至百余条不等。尾蚴从螺体逸出后，随水流在水面漂浮游动。当人、畜接触含尾蚴的疫水时，尾蚴在极短时间内从皮肤或黏膜侵入，然后随血液循环流经肺而终达肝脏，30天左右在肝内发育为成虫，又逆血流移行至肠系膜下静脉中产卵，完成其生活史。

日本血吸虫生活史中，人是终末宿主；钉螺是必需的唯一中间宿主。日本血吸虫在自然界除人以外，尚有牛、猪、羊、狗、猫等41种哺乳动物可以作为它的保虫宿主。

【流行病学】

在我国流行的血吸虫病为日本血吸虫病。据湖北江陵西汉古尸的研究表明，血吸虫病在我国已经有大约2100年以上的历史。

(一) 地理分布

在我国主要分布于江苏、浙江、安徽、江西、湖北、湖南、广东、广西、福建、四川、云南及上海12个省、市、自治区。经过几十年大规模综合防治，取得了很大成就。截至2005年底，有上海、浙江、福建、广东、广西5省(市、自治区)已达到传播阻断标准，其余7省血吸虫病流行范围也大幅度缩小。根据地形、地貌、钉螺生态及流行特点，我国血吸虫病流行区可分为湖沼、水网和山丘三种类型。疫情以湖沼区最为严重，如湖北、湖南、江西等省，有着大面积洲滩，钉螺呈片状分布，有螺面积最广；水网地区主要是苏、浙两省，钉螺随河沟呈网状分布；山丘型地区，如四川、云南省，钉螺自上而下沿水系分布，患者较少而分散，呈点状分布，给防治工作造成困难。

笔记

(二) 传染源

日本血吸虫病是人畜共患病，传染源是患者和保虫宿主。保虫宿主种类较多，主要有牛、猪、犬、羊、马、猫及鼠类等。传染源视流行地区而异。在水网地区患者是主要传染源，在湖沼地区除患者外，感染的牛与猪也是重要传染源。而山丘地区野生动物，如鼠类也是本病的传染源。在流行病学上患者和病牛是重要的传染源。

(三) 传播途径

造成传播必须具备下述三个条件：即带虫卵的粪便入水；钉螺的存在、滋生；以及人、畜接触疫水。

1. 粪便入水　血吸虫病患者的粪便可以各种方式污染水源：如河、湖旁设置厕所，河边洗刷马桶，粪船渗漏，用新鲜粪施肥。有病畜随地粪便亦可污染水源。

2. 钉螺滋生　钉螺是日本血吸虫必需的唯一中间宿主，水陆两栖，淡水螺类，生活在水线上下，滋生在土质肥沃、杂草丛生，潮湿的环境中。钉螺感染的阳性率以秋季为高。

3. 接触疫水　当水体中存在感染血吸虫的阳性钉螺时，便成为疫水。本病感染方式可因生产(捕鱼、种田、割湖草等)或生活(游泳戏水、洗漱、洗衣服等)而接触疫水，导致感染。饮用生水时尾蚴也可自口腔黏膜侵入。

(四) 易感人群

人群普遍易感，患者的年龄、性别、职业分布均随接触疫水的机会而异，以男性青壮年农民和渔民感染率最高，男多于女，夏、秋季感染机会最多。感染后有部分免疫力，儿童及非流行区人群如遭受大量尾蚴感染，易发生急性血吸虫病。有时为集体感染而发病，呈暴发流行。

【发病机制与病理学】

(一) 发病机制

血吸虫发育的不同阶段尾蚴、幼虫、成虫、虫卵对宿主均可引起一系列免疫反应。尾蚴穿过皮肤可引起局部速发与迟发两型变态反应。幼虫移行过程中，其体表抗原决定簇逐渐向宿主抗原转化，以逃避宿主的免疫攻击，因此不引起严重组织损伤或炎症。成虫表膜具抗原性，可激发宿主产生相应抗体，发挥一定的保护作用。成虫肠道及器官的分泌物和代谢产物作为循环抗原，可与相应的抗体形成免疫复合物出现于血液或沉积于器官，引起免疫复合物病变。虫卵是引起宿主免疫反应和病理变化的主要因素。通过卵壳上微孔释放可溶性虫卵抗原，使T淋巴细胞致敏，释放各种淋巴因子，吸引大量巨噬细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞等聚集于虫卵周围，形成虫卵肉芽肿，又称虫卵结节。在日本血吸虫虫卵肉芽肿中可检测出高浓度可溶性虫卵抗原。虫卵周围有嗜酸性辐射样棒状物，系抗原与抗体结合的免疫复合物，称为何博礼现象(Hoeppli phenomena)。急性血吸虫病患者血清中检出循环免疫复合物与嗜异抗体的阳性率甚高，故急性血吸虫病是体液与细胞免疫反应的混合表现；而慢性与晚期血吸虫病的免疫病理变化被认为属于迟发型变态反应，近年来有人认为主要由于与细胞因子网络紊乱有关。

血吸虫病引起肝纤维化是在肉芽肿基础上产生的。虫卵释放的可溶性虫卵抗原、巨噬细胞与T淋巴细胞产生的成纤维细胞刺激因子，均可促使成纤维细胞增殖与胶原合成。血吸虫性纤维化胶原类型主要是Ⅰ、Ⅲ型。晚期血吸虫病肝内胶原以Ⅰ型为主。

人体感染血吸虫后可获得部分免疫力。这是一种伴随免疫，针对再感染的童虫有一定杀伤作用，但原发感染的成虫不被破坏，这种原发感染继续存在而对再感染获得一定免疫力的现象称为“伴随免疫”。因此，血吸虫能逃避宿主的免疫效应，这种现象称免疫逃逸(immune evasion)，其机制很复杂，例如血吸虫表面覆盖有宿主抗原，由于其抗原伪装，可逃避机体免疫的攻击而长期寄生。

(二) 病理过程

笔记

虫卵肉芽肿反应是本病的基本病理改变。但自尾蚴钻入皮肤至成虫产卵，每个发育阶段均

可造成人体损害。

1. 第一阶段　尾蚴钻入皮肤部位，其头腺分泌的溶组织酶和其死亡后的崩解产物可引起组织局部周围水肿、毛细血管扩张、充血，中性粒细胞和单核细胞浸润、局部发生红色丘疹，称“尾蚴性皮炎”，持续 1~3 天消退。

2. 第二阶段　幼虫随血流入右心而达肺，部分经肺毛细血管可穿破血管引起组织点状出血及白细胞浸润，严重时可发生“出血性肺炎”。

3. 第三阶段　成虫及其代谢产物仅产生局部轻微静脉内膜炎，轻度贫血，嗜酸性粒细胞增多。虫体死后可引起血管壁坏死和肝内门静脉分支栓塞性脉管炎，较轻微，不造成严重病理损害。

4. 第四阶段　虫卵引起本病主要病理损害，形成典型的虫卵肉芽肿和纤维化病变。

（三）病理改变

日本血吸虫主要寄生在肠系膜下静脉与直肠痔上静脉内。虫卵沉积于宿主肠壁黏膜下层，并可顺门静脉血流至肝内分支，故病变以肝与结肠最显著。

1. 结肠　病变以直肠、乙状结肠、降结肠为最重，横结肠、阑尾次之。早期为黏膜充血水肿、片状出血，黏膜有浅表溃疡等。慢性患者由于纤维组织增生，肠壁增厚，可引起肠息肉和结肠狭窄。肠系膜增厚与缩短，淋巴结肿大与网膜缠结成团，形成痞块，可发生肠梗阻。虫卵沉积于阑尾，易诱发阑尾炎。

2. 肝脏　早期肝脏充血肿胀，表面可见黄褐色粟粒样虫卵结节；晚期由于虫卵结节形成纤维组织，在肝内门静脉周围出现广泛的纤维化，肝切面可见白色的纤维素，从不同角度插入肝内，呈典型的干线状纤维化。因血循环障碍，导致肝细胞萎缩，表面有大小不等结节，凹凸不平，形成肝硬化。由于门静脉血管壁增厚，门静脉细支发生窦前阻塞，引起门静脉高压，致使腹壁、食管、胃底静脉曲张，易破裂引起上消化道出血。

3. 脾脏　早期轻度充血、水肿、质软，晚期肝硬化引起门静脉高压、脾淤血、组织增生、纤维化、血栓形成，呈进行性增大，可出现巨脾，继发脾功能亢进。

4. 异位损害　指虫卵或(和)成虫寄生在门静脉系统之外的器官病变。以肺与脑较为多见。肺部病变为间质性虫卵肉芽肿伴周围肺泡炎性浸润。脑部病变以顶叶与颞叶的虫卵肉芽肿为多，多发生在感染后 6 个月至 1 年内。

【临床表现】

从尾蚴侵入至出现临床症状的潜伏期长短不一，80% 患者为 30~60 天，平均 40 天。感染重则潜伏期短，感染轻则潜伏期长。血吸虫病临床表现复杂多样，轻重不一。根据患者感染的程度、时间、免疫状态、治疗是否及时等不同，临床表现各异。我国现将血吸虫病分以下四型。

（一）急性血吸虫病

发生于夏、秋季，以 7~9 月为常见。男性青壮年与儿童居多。患者常有明确疫水接触史，如捕鱼、抓蟹、游泳等，常为初次重度感染。约半数患者在尾蚴侵入部位出现蚤咬样红色皮损，2~3 天内自行消退。

1. 发热　患者均有发热。热度高低及期限与感染程度成正比，轻症发热数天，一般 2~3 周，重症可迁延数月。热型以间歇型、弛张型为多见，早晚波动可很大。一般发热前少有寒战。高热时偶有烦躁不安等中毒症状，热退后自觉症状良好。重症可有缓脉，出现消瘦、贫血、营养不良和恶病质甚至死亡。

2. 过敏反应　除皮炎外还可出现荨麻疹，血管神经性水肿，淋巴结肿大，出血性紫癜，支气管哮喘等。血中嗜酸性粒细胞显著增多，对诊断具有重要参考价值。

3. 消化系统症状　发热期间，多伴有食欲减退，腹部不适，轻微腹痛、腹泻、呕吐等。腹泻一般每天 3~5 次，个别可达 10 余次，初为稀水便，继则出现脓血、黏液。热退后腹泻次数减少。危

笔记

重患者可出现高度腹胀、腹水、腹膜刺激征。经治疗退热后6~8周，上述症状可显著改善或消失。

4. 肝脾大 90%以上患者肝大伴压痛，左叶肝大较显著。半数患者轻度脾大。

5. 其他 半数以上患者有咳嗽、气喘、胸痛。危重患者咳嗽较重，咳血痰，并有胸闷、气促等。呼吸系统症状多在感染后两周内出现。另外重症患者可出现神志淡漠、心肌受损、重度贫血、消瘦及恶病质等，亦可迅速发展为肝硬化。

急性血吸虫病病程一般不超过6个月，经杀虫治疗后，患者常迅速痊愈。如不治疗，则可发展为慢性甚或晚期血吸虫病。

(二) 慢性血吸虫病

在流行区占绝大多数。在急性症状消退而未经治疗或疫区反复轻度感染而获得部分免疫力者，病程经过半年以上，称慢性血吸虫病。病程可长达10~20年甚至更长。临床表现以隐匿型间质性肝炎或慢性血吸虫性结肠炎为主。

1. 无症状型 轻度感染者大多无症状，仅粪便检查中发现虫卵，或体检时发现肝大，B超检查可呈网络样改变。

2. 有症状型 主要表现为血吸虫性肉芽肿肝病和结肠炎。两者可出现在同一患者身上，亦可仅以一种表现为主。最常见症状为慢性腹泻，脓血黏液便，这些症状时轻时重，时发时愈，病程长者可出现肠梗阻、贫血、消瘦、体力下降等。重者可有内分泌紊乱，性欲减退，女性有月经紊乱、不孕等。早期肝大、表面光滑，质中等硬。随病程延长进入肝硬化阶段，肝脏质硬、表面不平，有结节。脾脏逐渐增大。下腹部可触及大小不等的痞块，系增厚的结肠系膜，大网膜和肿大的淋巴结，因虫卵沉积引起的纤维化，粘连缠结所致。

(三) 晚期血吸虫病

反复或大量感染血吸虫尾蚴后，未经及时抗病原治疗，虫卵损害肝较重，发展成肝硬化，有门静脉高压，脾显著增大和临床并发症。病程多在5~15年以上。儿童常有生长发育障碍。根据晚期主要临床表现，又可分为以下4型。同一患者可具有二三个型的主要表现。

1. 巨脾型 最为常见，占晚期血吸虫病绝大多数。脾进行性增大，下缘可达盆腔，表面光滑，质坚硬，可有压痛，经常伴有脾功能亢进征。肝因硬化逐渐缩小，有时尚可触及。因门脉高压，可发生上消化道出血，易诱发腹水。

2. 腹水型 是严重肝硬化的重要标志，约占25%。腹水可长期停留在中等量以下，但多数为进行性加剧，以致腹部极度膨隆，下肢高度水肿，呼吸困难，难以进食，腹壁静脉怒张，脐疝和巨脾。因上消化道出血，促使肝衰竭，肝性脑病或感染败血症死亡。

3. 结肠肉芽肿型 以结肠病变为突出表现。病程3~6年以上，亦有10年者。患者经常腹痛、腹泻、便秘，或腹泻与便秘交替出现，有时水样便、血便、黏液脓血便，有时出现腹胀、肠梗阻。左下腹可触及肿块，有压痛。纤维结肠镜下可见黏膜苍白，增厚，充血水肿，溃疡或息肉，肠狭窄。较易癌变。

4. 侏儒型 极少见。为幼年慢性反复感染引起体内各内分泌腺出现不同程度的萎缩，功能减退，以腺垂体和性腺功能不全最常见。患者除有慢性或晚期血吸虫病的其他表现外，尚有身材矮小，面容苍老，生长发育低于同龄人，性器官与第二性征发育不良，但智力多正常。

(四) 异位血吸虫病

见于门脉系统以外的器官或组织的血吸虫虫卵肉芽肿称为异位损害(ectopic lesion)或异位血吸虫病。人体常见的异位损害在肺和脑。

1. 肺型血吸虫病 为虫卵沉积引起的肺间质性病变。呼吸道症状大多轻微，且常被全身症状所遮盖，表现为轻度咳嗽与胸部隐痛、痰少，咯血罕见。肺部体征也不明显，有时可闻干、湿啰音，但重型患者肺部有广泛病变时，胸部X线检查可见肺部有弥漫云雾状、点片状、粟粒样浸润阴影，边缘模糊，以位于中、下肺尤为多，肺部病变经病原学治疗后3~6个月内逐渐消失。

笔记

2. 脑型血吸虫病 临床上可分为急性与慢性两型，均以青壮年患者多见，发病率约1.7%~4.3%。临床表现酷似脑膜脑炎，常与肺部病变同时发生，出现意识障碍、脑膜刺激征、瘫痪、抽搐、腱反射亢进和锥体束征等。脑脊液嗜酸性粒细胞可增高或有蛋白质与白细胞轻度增多。慢性型的主要症状为癫痫发作，尤以局限性癫痫为多见。颅脑 CT 扫描显示病变常位于顶叶，亦可见于枕叶，为单侧多发性高密度结节阴影。

3. 其他 机体其他部位也可发生血吸虫病，如胃、胆囊、肾、睾丸、子宫、心包、甲状腺、皮肤等，实属罕见，临床上出现相应症状。

【实验室检查】

（一）血象

血吸虫病患者在急性期外周血象以嗜酸性粒细胞显著增多为其主要特点。白细胞总数在 10×10^9/L 以上。嗜酸性粒细胞一般占 20%~40%，最多者可高达 90% 以上。慢性血吸虫病患者一般轻度增多，在 20% 以内，而极重型急性血吸虫病患者常不增多，甚至消失。晚期患者常因脾功能亢进引起红细胞、白细胞及血小板减少。

（二）粪便检查

粪便内检查虫卵和孵出毛蚴是确诊血吸虫病的直接依据。一般急性期检出率较高，而慢性和晚期患者的阳性率不高。常用改良加藤厚涂片法或虫卵透明法检查虫卵。

（三）肝功能试验

急性血吸虫病患者血清中球蛋白增高，血清 ALT、AST 轻度增高。晚期患者出现血清白蛋白减少，球蛋白增高，常出现白蛋白与球蛋白比例倒置现象。慢性血吸虫病尤其是无症状患者肝功能试验大多正常。

（四）免疫学检查

免疫学检查方法较多，而且敏感性与特异性较高，采血微量与操作简便。但由于患者血清中抗体在治愈后持续时间很长，不能区别既往感染与现症患者，并有假阳性、假阴性等缺点。近年来采用单克隆抗体检测患者循环抗原的微量法有可能作为诊断和考核疗效的参考。

1. 皮内试验（IDT） 若受试者曾感染过血吸虫，则有相应抗体。当受试者皮内注射少量血吸虫抗原后，抗原即与细胞表面上的相应抗体结合，产生局部组织反应，呈现红、肿、痒现象，即阳性反应。此法简便、快速，通常用于现场筛查可疑病例，阳性者需作进一步检查。

2. 环卵沉淀试验（COPT） 当成熟虫卵内毛蚴的分泌、排出物质与血吸虫患者血清内相应抗体结合后，在虫卵周围形成特异性沉淀物，当环卵沉淀率大于 3%~5% 时，即为阳性反应。可作为综合查病的方法之一。

3. 间接血凝试验（IHA） 将可溶性血吸虫卵抗原吸附于红细胞表面，使其成为致敏红细胞，这种红细胞与患者血清相遇时，由于细胞表面吸附的抗原和特异抗体结合，红细胞被动凝集起来，肉眼可见凝集现象称阳性反应。在流行区，该法可作为过筛或综合查病的方法之一。

4. 酶联免疫吸附试验（ELISA） 检测患者血清中的特异性抗体，使之成为抗原 - 抗体复合物，经与特殊的酶结合后显色。此法有较高的敏感性和特异性，可用作综合查病方法之一。

5. 循环抗原酶免疫法（EIA） 从理论上讲，循环抗原的存在表明有活动性感染，血清和尿中循环抗原水平与粪虫卵计数有较好的相关性。本方法敏感、特异、简便、快速，对血吸虫病的诊断、疗效考核都有参考价值。但是，影响循环抗原检测的因素较多，有待研究和解决。

（五）直肠黏膜活检

直肠黏膜活检是血吸虫病原诊断方法之一。通过直肠或乙状结肠镜，自病变处取米粒大小黏膜，置光镜下压片检查有无虫卵。以距肛门 8~10cm 背侧黏膜处取材阳性率最高。这种方法一般能检获的虫卵大部分是远期变性虫卵。

笔记

(六) 肝影像学检查

1. B型超声波检查 可判断肝纤维化的程度。可见肝、脾体积大小改变,门脉血管增粗呈网织改变。并可定位行肝穿刺活检。

2. CT扫描 晚期血吸虫病患者肝包膜与肝内门静脉区常有钙化现象,CT扫描可显示肝包膜增厚钙化等特异图像。重度肝纤维化可表现为龟背样图像。

【并发症】

(一) 上消化道出血

上消化道出血为晚期患者重要并发症,发生率为10%左右。出血部位多为食管下端和胃底冠状静脉。多由机械损伤、用力过度等而诱发。表现为呕血和黑便。出血量一般较大。

(二) 肝性脑病

晚期患者并发肝性脑病多为腹水型。多由于大出血、大量放腹水、过度利尿等诱发。

(三) 感染

由于患者免疫功能减退、低蛋白血症、门静脉高压等,极易并发感染,如病毒性肝炎、伤寒、腹膜炎、沙门菌感染、阑尾炎等。

(四) 肠道并发症

血吸虫病引起严重结肠病变所致肠腔狭窄,可并发不完全性肠梗阻,以乙状结肠与直肠为多。血吸虫病患者结肠肉芽肿可并发结肠癌。

【诊断】

(一) 流行病史

有血吸虫疫水接触史是诊断的必要条件,应仔细追问。

(二) 临床特点

具有急性或慢性、晚期血吸虫病的症状和体征,如发热、皮炎、荨麻疹、腹痛、腹泻、肝脾大等。

(三) 实验室检查

结合寄生虫学与免疫学检查指标进行诊断。粪便检出活卵或孵出毛蚴即可确诊。一般粪便检查的诊断方法有一定局限性。轻型患者排出虫卵较少,而且间歇出现,需反复多次检查。晚期血吸虫病由于肠壁纤维化,虫卵不易从肠壁中排出,故阳性率低。免疫学方法特异性、敏感性较高,血液循环抗原检测阳性均提示体内有活的成虫寄生。其他血清免疫学检查阳性均表示患者已感染过血吸虫,但应注意假阳性与假阴性。

【鉴别诊断】

急性血吸虫病可误诊为伤寒、阿米巴肝脓肿、粟粒性结核等。血象中嗜酸性粒细胞显著增多有重要鉴别价值。慢性血吸虫病肝脾大型应与无黄疸型病毒性肝炎鉴别,后者食欲减退、乏力,肝区疼痛与肝功能损害均较明显。血吸虫病患者有腹泻、便血、粪便孵化阳性,而且毛蚴数较多,易与阿米巴痢疾、慢性菌痢鉴别。晚期血吸虫病与门脉性及坏死后肝硬化的鉴别,前者常有慢性腹泻、便血史,门静脉高压引起巨脾与食管下段静脉曲张较多见,肝功能损害较轻,黄疸、蜘蛛痣与肝掌较少见,但仍需多次病原学检查与免疫学检查才能鉴别。此外,在流行区的癫痫患者均应除外脑血吸虫病的可能。

【预后】

本病预后与感染程度、病程长短、年龄、有无并发症、异位损害及治疗是否及时彻底有明显关系。急性患者经及时有效抗病原治疗多可痊愈。慢性早期患者接受抗病原治疗后绝大多数

笔记

患者症状消失、体力改善,粪及血清学检查转阴,并可长期保持健康状态。晚期患者虽经抗病原治疗,但肝硬化难以恢复,预后较差。

【治疗】

(一)病原治疗

动物及临床试验证明吡喹酮(praziquantel)的毒性小、疗效好、给药方便、适应证广,可用于各期各型血吸虫病患者,是目前用于治疗日本血吸虫病最有效药物。

1. 原理 吡喹酮对血吸虫各个发育阶段均有不同程度的杀虫效果,特别是杀成虫作用大。对成虫虫体有兴奋、挛缩作用,此种作用有赖于钙离子的参与,同时使虫体皮层呈空泡变性,影响虫体蛋白和糖代谢等,以达到杀灭成虫的作用。对发育成熟的虫卵有效,含毛蚴的虫卵治疗后呈空泡样变性。对水中尾蚴有强杀伤作用,作用相当于成虫的数百倍。

吡喹酮口服后迅速吸收,1~2 小时后达血药峰值。经肝代谢,主要分解成羟基代谢产物,门静脉血浓度较外周血高数倍至数十倍以上,主要分布在肝,其次为肾、肺、脑、垂体等。半衰期为 1~1.5 小时。80% 药物于 4 天内以代谢产物形式由肾排出,其中 90% 是在 24 小时内排出的。

2. 毒副反应 吡喹酮毒性较低,治疗量对人心血管、神经、造血系统及肝肾功能无明显影响,无致畸、致癌变发生。

少数患者出现心脏期前收缩,偶有室上性心动过速、房颤等,心电图可见短暂的 T 波改变,ST 段压低等。神经肌肉反应以头昏、头痛、乏力较常见。消化道反应轻微,可有轻度腹痛与恶心,偶有食欲减退、呕吐等。少数患者可见胸闷、心悸、黄疸。主要不良反应一般于用药后 0.5~1 小时出现,不需处理,数小时内消失。

3. 用法和疗效

(1)急性血吸虫病:总量按 120mg/kg,6 天分次服完,其中 50% 必须在前两天服完,体重超过 60kg 者仍按 60kg 计。

(2)慢性血吸虫病:成人总量按 60mg/kg,2 天内分 4 次服完,儿童体重在 30kg 以内者总量可按 70mg/kg,30kg 以上者与成人相同剂量。

(3)晚期血吸虫病:如患者一般情况较好,肝功能代偿尚佳,总量可按 40~60mg/kg,2 天分次服完,每天量分 2~3 次服。年老、体弱、有其他并发症者可按总量 60mg/kg,3 天内分次服完。感染严重者可按总量 90mg/kg,分 6 天内服完。

(4)预防性服药:在重疫区特定人群,如防洪、抢险人员进行预防性服药,能有效预防血吸虫感染。青蒿素衍生物蒿甲醚(artemether)和青蒿琥酯(artesunate)能杀灭感染尾蚴后 5~21 天的血吸虫童虫。在接触疫水后 15 天口服蒿甲醚,按 6mg/kg,以后每 15 天一次,连服 4~10 次;或者在接触疫水后 7 天口服青蒿琥酯,剂量为 6mg/kg,顿服,以后每 7 天一次,连服 8~15 次。

吡喹酮正规用药治疗后,3~6 个月粪检虫卵阴转率达 85%,虫卵孵化阴转率为 90%~100%。血清免疫诊断转阴时间有时需 1~3 年。

(二)对症治疗

1. 急性期血吸虫病 高热、中毒症状严重者给予补液、保证水和电解质平衡,加强营养及全身支持疗法。合并其他寄生虫者应先驱虫治疗,合并伤寒、痢疾、败血症、脑膜炎者均应先抗感染,后用吡喹酮治疗。

2. 慢性和晚期血吸虫病 除一般治疗外,应及时治疗并发症,改善体质,加强营养,巨脾、门脉高压、上消化道出血等患者可选择适当时机考虑手术治疗。有侏儒症时可短期、间隙、小剂量给予性激素和甲状腺素制剂。

笔记

【预防】

(一) 控制传染源

在流行区每年对患者、病畜进行普查普治。

(二) 切断传播途径

消灭钉螺是预防本病的关键,可采取改变钉螺滋生环境的物理灭螺法(如土埋法等),同时可结合化学灭螺法,采用氯硝柳胺等药物杀灭钉螺。粪便须经无害处理后方可使用。保护水源,改善用水。

(三) 保护易感人群

严禁在疫水中游泳,戏水。接触疫水时应穿着防护衣裤和使用防尾蚴剂等。

(宁 琴)

参考文献

1. 李梦东. 实用传染病学. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2004.
2. 陈灏珠. 实用内科学. 第11版. 北京:人民卫生出版社,2001.
3. 马亦林,李兰娟. 传染病学. 第5版. 上海:上海科学技术出版社,2011.
4. 陈敏章. 中华内科学. 北京:人民卫生出版社,1999.

第二节 并殖吸虫病

并殖吸虫病(paragonimiasis)又称肺吸虫病(lung fluke disease),是并殖吸虫(*Paragonimus*)寄生于人体各脏器所致的一种慢性人畜共患寄生虫病。在我国以卫氏并殖吸虫(*P. westernami*)、斯氏狸殖吸虫(*P. skrjabini*)感染所致为主。由于虫种、寄生部位、发育阶段和宿主反应性不同,临床表现差异较大。卫氏并殖吸虫寄生于肺部常表现为咳嗽、胸痛、咳铁锈色痰等;寄生于脑、脊髓、腹腔、肠、肾、皮下等组织可以引起相应脏器受损症状。斯氏狸殖吸虫也称四川并殖吸虫(*P.szechuanensis*)同样可寄生于上述器官或组织,但不能发育成熟,其童虫、幼虫在体内移行可引起一系列过敏反应和皮下游走性包块,而肺部症状轻微;包块内无成虫,痰中也无虫卵。

【病原学】

世界已知并殖吸虫超过50种,其中分布在亚洲最多,达31种。我国已发现28种(含同物异名的种),9种有致病性。在亚洲对人致病的有卫氏、斯氏(四川)、会同、异盘、团山、宫崎、肺生、太平等虫种,还有卫氏并殖吸虫四川变种和伊春变种。其中以卫氏与四川并殖吸虫分布较广泛,感染人数最多,也是我国最重要的致病虫种。

并殖吸虫分类复杂,可根据成虫形态、生活史、生态学和致病力等作类型鉴别。研究发现,卫氏并殖吸虫中有少数的三倍体3n=33和四倍体4n=44,大多为二倍体2n=22。提示多数并殖吸虫染色体数目的同一性。卫氏并殖吸虫三倍体表现为孤雌生殖,但其起源尚不清楚;存在二倍体/三倍体的嵌合体型和二倍体/三倍体/四倍体的嵌合体型。感染人体引起肺部典型表现的主要是三倍体型,分布于东北若干疫区,但福建发现的二倍体型和浙江发现的嵌合体型也能引起肺部症状。染色体核型和带型的差异可作为分类的依据之一,可以从各虫种基因组的重复NDA序列条带图谱中找出它们的亲缘关系及各自具有种代表性的特异性条带。以亚洲卫

笔记

氏并殖吸虫以部分线粒体细胞色素 C 氧化酶亚单位 Ⅰ(CO Ⅰ)基因和核糖体重复序列第二内转录间隔区(ITS_2)基因进行分类,认为各国卫氏并殖吸虫的不同地理株可分为东北种群(含日本、韩国、中国大陆)和南亚种群(含马来西亚、菲律宾、中国台湾省)2 个种群。还可分析虫体副肌球蛋白(paramyosin)生物化学与免疫学特征,以及限制性片段长度多态性比较,作为分型参考。

(一) 形态学

成虫为雌雄同体,有口吸盘和腹吸盘各一个,睾丸与卵巢并列。虫体富有肉质,褐黄色。卫氏并殖吸虫外形呈椭圆形,长宽比例约为 2∶1,其大小为(8.1~12.8) mm×(3.8~7.7) mm,背部稍隆起,似半粒花生米。皮棘为单生,腹吸盘位于虫体中横线之前。四川并殖吸虫狭长,前宽后窄,大小约为(12.1~15.5) mm×(3.8~7.7) mm,长宽比约为 2.8∶1。皮棘为混生(其前部多为单生,后部多为重生),腹吸盘位于虫体前 1/3 处,稍大于口吸盘。

虫卵呈卵圆形,壳较厚,为金黄色,大小为(80~118)μm×(48~60)μm,卵内含一个半透明的卵细胞和 10~20 个卵黄细胞及颗粒。卫氏并殖吸虫日产卵数 9590~18 850 个,斯氏并殖吸虫日产卵平均 1732 个。囊蚴为圆球形,直径为 300~400μm,乳白色。囊壁结构因虫种而异,或为内外两层或三层囊壁,或仅一层囊壁。后尾蚴挤缩或折叠卷曲于囊内。

(二) 生活史

各虫种生活史及其与宿主的关系基本相同,需要两个中间宿主,但对中间宿主种类要求和在各宿主体内的适应性因虫种而异。

1. 在中间宿主体内发育与繁殖 卫氏并殖吸虫常寄生在人或动物肺部,以血液和组织液为食物,可存活 6~20 年。虫卵随痰排出或吞入消化道由粪便排入水后,在 25~30℃经 15~20 天,卵细胞发育孵出毛蚴。毛蚴破卵盖钻出,侵入第一中间宿主螺科体内。卫氏并殖吸虫的第一中间宿主螺类有黑贝科中的黑龙江短科蜷、细石短科蜷、方格短科蜷、放逸短科蜷等;四川并殖吸虫主要是洱海螺族中的中国秋吉螺、中国洱海螺、湖北洱海螺等,以及拟钉螺中的傅氏拟钉螺、福建拟钉螺等。毛蚴在螺类体内经孢蚴、母雷蚴及子雷蚴的发育和无性增殖阶段,历经约 12 周发育为尾蚴,并从螺体内逸出。尾蚴的尾部呈球形,在水中活动范围小,遇第二中间宿主即可钻入体内。卫氏并殖吸虫第二中间宿主主要是华溪蟹属的锯齿华溪蟹、长江华溪蟹或蝲蛄等;四川并殖吸虫主要是锯齿华溪蟹、景洪锯溪蟹、云南近溪蟹、中国石蟹等。尾蚴从第二中间宿主体表关节之间或腹部体节间钻入蟹或蝲蛄体内,或由其口侵入,常在蟹或蝲蛄的胸肌、足肌、肝和腮等部位形成囊蚴(后尾蚴),囊蚴是并殖吸虫的感染期。

2. 在终末宿主体内寄生 终末宿主生食含囊蚴的蟹或蝲蛄后,囊蚴在十二指肠内经胆汁和消化液作用,于 30~60 分钟脱囊,后尾蚴逸出并穿过肠壁达腹腔,在各脏器间游走,约经 2 周后沿肝向上穿过膈肌到胸腔,侵入肺,移行至细支气管附近,逐渐破坏肺组织形成虫囊,虫体在囊内发育为成虫。从囊蚴经口感染至成虫产卵,约需 60~90 天(图 8-1)。虫体在宿主体内移行,是发育成熟过程必不可少的。

四川并殖吸虫主要寄生于果子狸、犬、猫等哺乳动物(为保虫宿主);人并非其适宜的终末宿主,一般不能发育成熟,多以童虫形式在体内移行,偶见成虫寄生于人肺。

【流行病学】

(一) 传染源

患者、病兽及病畜是卫氏并殖吸虫的终末宿主。患者(含隐性感染者)是主要传染源。四川并殖吸虫和会同并殖吸虫(*P.hueitungensis*)一般不能在人体内发育为成虫,因而病畜、病兽等是主要传染源。鼠类、野猪、兔等动物是并殖吸虫的不适宜宿主,其体内可携带童虫称为转续宿主(paratenic host),是重要的传染源。虎、豹等因捕食体内带童虫的动物(转续宿主)而有较高的感

笔 记

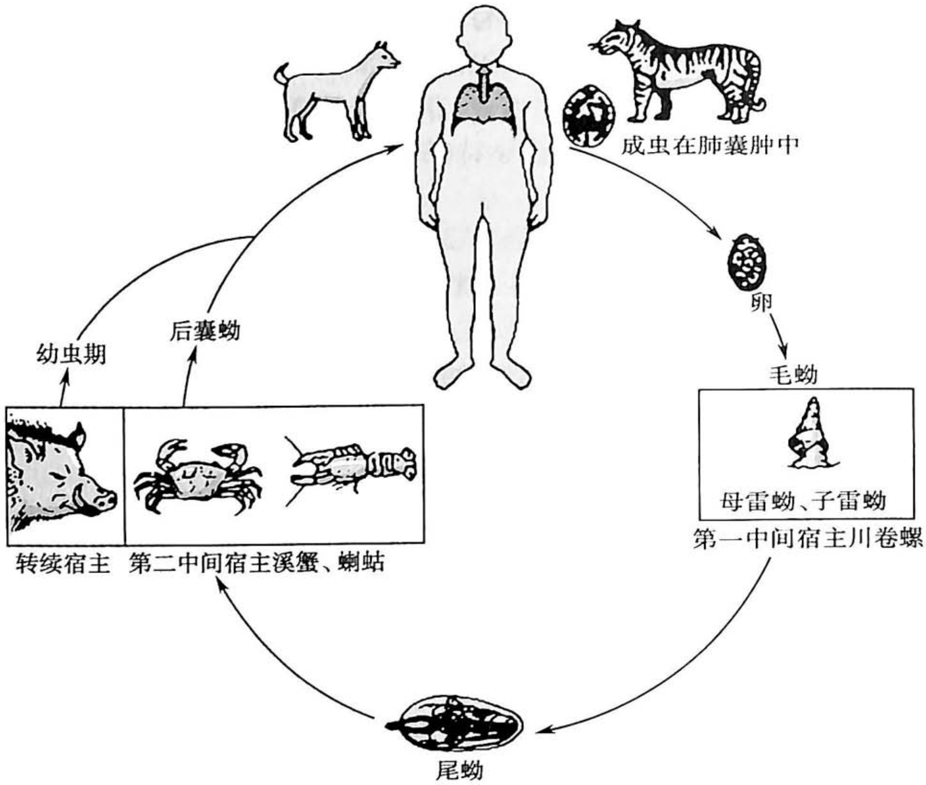


图 8-1 卫氏并殖吸虫生活史示意图

染度和感染度,也是传染源。

(二) 传播途径

因生食或半生食(如腌吃、醉吃或烤吃)含囊蚴的蟹或蝲蛄是人体感染的主要方式。也可因蟹换壳或死亡时囊蚴坠入水中,饮用含囊蚴的生水而感染。进食含活囊蚴的转续宿主的肉也可被感染。

(三) 人群易感性

普遍易感,儿童与青少年感染率较高。学龄儿童可能因接触溪蟹或蝲蛄等机会较多而患病者较多。流行区人群感染率平均约 20%,其中 30% 为隐性感染者。

(四) 流行特征

本病流行于全世界,主要分布于亚洲、美洲,包括中国、朝鲜、日本、菲律宾、美国、加拿大、墨西哥、巴西等国家。我国有 24 个省、区、市农村有病例报道,如江苏、浙江、福建、广东、广西、江西、贵州、河南、湖北、湖南、四川、吉林、辽宁、黑龙江、陕西、安徽、甘肃、山东、台湾、山西、云南及上海等。浙江与东北以卫氏并殖吸虫病为主,四川、云南、江西等地以四川并殖吸虫病较多。主要分布在直接捕食溪蟹的地区,夏秋季感染为主;喜食醉蟹的地区四季均可发病。

【发病机制与病理解剖】

(一) 发病机制与演变过程

成虫定居、蚴虫游走及虫卵均可造成机械性损伤,虫体代谢产物等抗原物质可造成机体的免疫病理反应。

1. 童虫引起的病变 囊蚴被吞食后,在小肠上部脱囊,尾蚴随即穿过肠壁进入腹腔脏器间移行,发育为童虫。虫体伸缩活动力强,具有分泌酸性、碱性物质的腺体,可引起机体免疫反应,破坏组织。尾蚴穿过部位肠黏膜、肠壁浆膜及腹膜的炎症与出血,可导致器官组织广泛纤维素性炎症和粘连,并伴有混浊或血性积液,内含大量嗜酸性粒细胞。多数童虫可穿过膈肌

笔记

游动于胸腔，引起胸膜炎或胸腔积液。童虫进入肺可产生窦道，形成囊肿。四川并殖吸虫童虫在人体内移行造成的损害较卫氏并殖吸虫更显著，常在寄生部位形成嗜酸性肉芽肿，幼虫极少进入肺形成囊肿，而以游走性皮下包块与渗出性胸膜炎较为多见，也可有肝脏、脊髓等损害。

2. 成虫引起的病变 成虫导致的病变范围较大，可固定于某一部位，也可游走于多脏器。卫氏并殖吸虫常固定于肺，或沿疏松组织游走，使病变波及多个脏器。虫体沿颈内动脉经破裂孔进入颅内，侵犯脑组织。产生相互沟通的囊肿，其周围因纤维包膜形成和神经胶质细胞增生形成结节状肿块。虫体多侵犯脑基底结、内囊和视丘，也可侵入侧脑室引起偏瘫或脑疝。成虫的基本病变可分为下列三期，三期病变可同时存在。

（1）脓肿期：虫体穿破组织导致出血与坏死，病变呈线状或窟穴状，内有出血。其后有炎性渗出，继之病灶周围肉芽组织形成薄膜状脓壁，逐渐形成脓肿。

（2）囊肿期：脓肿周围肉芽组织增生，逐渐形成纤维状囊壁，构成囊肿。由于渗出炎症，大量细胞浸润聚集，死亡，崩解液化，囊内渐变为棕色黏稠液体，并可找到虫体。囊肿常为多房性，房与房之间有隧道或空穴相通。

（3）纤维瘢痕期：囊内虫体游走或死亡后，囊内容物排出或吸收，周围肉芽组织及纤维组织向中心发展，使整个囊肿完全被纤维组织取代而形成瘢痕。

3. 虫卵引起的病变 卵可见于囊肿间的隧道内以及成虫穿行经过的各种组织中。虫卵引起组织反应轻微，虫卵结节无明显坏死，属于机械性或异物刺激型肉芽肿反应。

（二）主要脏器病理改变

1. 腹腔 虫体在腹腔脏器间移行，引起广泛炎症和粘连的同时形成囊肿。囊肿可分散或聚集成团块。肠浆膜充血，可有少量腹水。肝脏受损时，肝表面可见童虫移行穿过的窦道，肝组织可见急性嗜酸性粒细胞脓肿与片状或带状出血性坏死；汇管区细胞浸润及间质纤维组织轻微增多。

2. 胸腔 虫体常导致胸膜炎，胸膜增厚，胸膜表面可见分散或聚集成团大小不等的囊肿。虫体侵犯支气管可导致支气管扩张。四川并殖吸虫病肺内很难找到虫卵。

3. 脑与脊髓 虫体侵入大脑，以右侧多见，常侵犯白质、内囊、基底核及侧脑室。可有脑组织破坏、出血及炎细胞浸润。囊性占位可致脑室通路阻塞，脑室萎陷或扩大、视神经受压等。囊肿内可查见大量虫卵，也可见虫体。虫体进入椎管可致硬膜或硬膜内囊肿，以第10胸椎平面以下多见。

【临床表现】

本病表现复杂多样，起病多缓慢。潜伏期可短至数日，也可长达10年以上，多为3~6个月。大量感染者可表现为急性并殖吸虫病。

（一）急性并殖吸虫病

起病急骤，全身症状明显。病初表现为腹痛、腹泻、稀便或黏液脓血便等。可有食欲减退，低热，部分为弛张热伴畏寒，可反复出现荨麻疹。稍后出现胸痛、胸闷、气短、咳嗽等症状。血白细胞数增高，嗜酸性粒细胞可占20%~40%。

（二）慢性并殖吸虫病

早期症状多不明显，发现时已为慢性期。卫氏并殖吸虫病主要表现为咳嗽、胸痛、咯血等呼吸道症状，侵犯脑脊髓、肝脏和皮下可出现肺外相应器官损害的表现。四川并殖吸虫病以游走性皮下结节为主要表现，如侵犯肝脏、心包、眼、脊髓，也可出现相应症状。卫氏并殖吸虫病与四川（斯氏）并殖吸虫病临床特点见表8-1。按被侵及的主要器官可分为下列几型：

笔记

表 8-1 卫氏并殖吸虫病与四川（斯氏）并殖吸虫病临床特点

	卫氏并殖吸虫病	四川（斯氏）并殖吸虫病
感染方式	生食或半生食淡水蟹或蝲蛄	生食或半生食淡水蟹
全身症状	轻度	常见
荨麻疹等过敏症状	少见	常见
咳嗽，咳血痰	明显，常为典型铁锈色	轻咳，偶有血丝痰
贫血	无	轻至中度
胸腔积液	少见	较常见
颅脑受损	脑脓肿多见	蛛网膜下腔出血多见
肝脏受累	少见	较常见
血白细胞增高	轻度	中至重度
嗜酸性粒细胞增高	轻度	高度
皮下结节与包块	少见，结节内可见虫卵，偶可见成虫	常见，游走性强，包块内可查见童虫
胸部 X 线片	可见肺纹增粗，结节性或多房性阴影	正常或轻微改变，肺部阴影常见

1. 胸肺型 最常见。主要由卫氏并殖吸虫感染所致，以咳嗽、胸痛、气短等为主要表现。病初为干咳，继之痰量逐渐增多，咳嗽加剧，痰中可混少量血丝，或为铁锈色或烂桃样血痰。痰中可查见虫卵及夏科 - 莱登晶体。胸膜受累可出现渗出性胸膜炎、胸腔积液、胸膜增厚或胸膜粘连。

2. 腹型 约占 30%，多见于感染早期。表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐等症状。腹隐痛为全腹或以右下腹为主。腹泻为黄色或淡黄色稀便，每天 2~4 次。查体偶可扪及腹部结节与肿块。虫体侵犯肝脏可形成嗜酸性肝脓肿，可出现肝功能异常等。

3. 皮肤型 主要为皮下结节或包块。卫氏并殖吸虫病皮肤型占 10%，一般不游走；斯氏并殖吸虫病皮肤病型占 50%~80%，游走性为主要特点。结节或包块可在腹部、胸部、腰背及四肢的皮下深层肌肉内扪及，直径 1~6cm，表面皮肤正常，触之有痒感或疼痛感，活检可查见童虫。

4. 脑脊髓型 多见于儿童卫氏并殖吸虫病。脑型常有颅内压增高，伴颅内占位病变表现，可反复癫痫发作，视、幻觉及肢体感觉异常，或瘫痪、失语，偏盲等。四川并殖吸虫病可表现为蛛网膜下腔出血。脊髓型可有下肢麻木感或刺痛，或肢体瘫痪、大小便失禁等。

5. 其他类型 可出现阴囊肿块，大如鸡蛋或拳头，局部轻微疼痛，肿块内可查见虫卵或成虫。隐性感染者并无明显症状及脏器损害表现（亚临床型），而仅皮内试验或血清学检测阳性，血嗜酸性粒细胞增高。

【实验室检查】

（一）一般检查

急性患者外周血白细胞总数增多，嗜酸性粒细胞比例明显增高，可占 30%~40%；脑脊液、胸水、腹水及痰中嗜酸性粒细胞也可增高；血沉明显加快。

（二）病原检查

1. 痰液 卫氏并殖吸虫病患者清晨痰涂片或经 10% 氢氧化钾溶液消化浓集后，镜检可见虫卵，以及夏科 - 莱登晶体。

2. 粪便 约 15%~40% 本病患者粪便中可查见并殖吸虫虫卵。

3. 体液 脑脊液等各种体液可查见并殖吸虫虫卵，嗜酸性粒细胞增高及夏科 - 莱登晶体。

4. 活组织检查 皮下结节或包块病理检查可见并殖吸虫虫卵、童虫或成虫。四川并殖吸虫引起的皮下包块可见典型的嗜酸性肉芽肿。

笔记

（三）免疫学检查

早期或轻度感染的亚临床型及异位损害病例，常根据特异性免疫学方法诊断。

1. 皮内试验 以 1∶2000 成虫抗原 0.1ml 注射于前臂皮内，20 分钟后皮丘 >12mm、红晕 >20mm 者为阳性反应，阳性率可达 95%，常用于现场流行病学调查，简便易行，但与华支睾吸虫、血吸虫等吸虫有部分交叉反应而出现假阳性。

2. 后尾蚴膜试验 痰并殖吸虫卵阳性患者中此试验阳性率较高，特异性较强，具有早期诊断价值，但须注意与其他吸虫有部分交叉反应。

3. ELISA 检测 可采用间接法、双抗体夹心法、斑点法等检测，阳性率达 95% 以上，特异性较强，可作为诊断参考。有报道，以 ELISA 法将噬菌体随机肽库筛选获得的卫氏并殖吸虫模拟抗原表位用于卫氏并殖吸虫病的诊断具有潜在的应用前景。

4. 免疫印渍试验 由凝胶电泳、转移电泳、固相免疫 3 种方法构成的免疫印渍试验，是分析蛋白抗原和鉴别生物学活性抗原组分的有效方法。是高度特异性、敏感性的诊断方法，有条件的单位可以开始应用。

（四）影像学检查

X 线胸片对胸肺型有重要参考价值，早期可见中下肺野大小不等、边缘不清的类圆形炎性浸润影；后期可见囊肿及胸腔积液，可伴胸膜粘连或增厚。CT 或 MRI 检查可显示胸膜肺、腹部、脑、脊髓等部位病变状态，或阻塞病变部位等。有报道，采用荧光脱氧葡萄糖 - 阳电子放射体层摄影 / 计算机扫描（FDG-PET/CT）对肝、肺等并殖吸虫病变的诊断有一定参考意义。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. 流行病学资料 注意流行区分布或进入流行区的人群，有无生食或半生食溪蟹、蝲蛄或饮用溪流生水史等。

2. 临床表现 有流行病学史而出现腹泻、腹痛、咳嗽、咳铁锈色痰、胸腔积液，或有游走性皮下结节或包块者应考虑本病的可能性。

3. 实验室检查 在痰、粪及体液中查见并殖吸虫卵，或皮下结节查到虫体是确诊的依据。血清学、免疫学检查有辅助诊断意义。

（二）鉴别诊断

1. 结核病 肺型并殖吸虫病早期表现与肺结核相似，囊肿期肺部病变与肺结核球相似，并殖吸虫侵犯胸膜引起胸腔积液时又常与结核性胸膜炎相混淆，并殖吸虫侵犯腹膜引起腹腔积液时又相似于结核性腹膜炎。但结核病患者低热、盗汗等症状常较明显，结核菌素试验阳性，胸片显示病变多位于上肺，可见空洞，痰查抗酸杆菌等有助于鉴别。

2. 颅内肿瘤 脑型并殖吸虫病可有头痛、呕吐、颈强直等与颅内肿瘤表现相似，并殖吸虫感染史、发热、肺部病变、痰查虫卵以及脑脊液嗜酸性粒细胞与免疫检查等均有助于鉴别。

3. 原发性癫痫 脑型并殖吸虫病癫痫发作时与原发性癫痫表现相似，但前者过去无癫痫病史，癫痫发作后头痛及肢体无力等可持续数日，原发性癫痫发作后症状常于数小时内消失。痰查并殖吸虫虫卵、脑脊液免疫学检查阳性等是鉴别诊断的依据。

4. 其他疾病 腹型并殖吸虫病出现发热、腹泻、肝肿大等表现，与肝脓肿相似。腹型并殖吸虫病也可出现食欲缺乏、乏力、球蛋白升高、白蛋白与球蛋白比例降低，与病毒性肝炎相似。但并殖吸虫病患者肝区压痛常不明显，血嗜酸性粒细胞显著升高，肝炎病毒标记物阴性，驱虫治疗后症状、体征及肝功能迅速改善等有助于诊断。此外，个别胸肺型病例可表现为肺部占位病变，应注意与肺癌等相区别。

笔记

【预后】

预后常因致病虫种、感染轻重及病变部位而异。一般病例预后较好，脑型可导致残疾或死于脑疝。四川并殖吸虫病侵犯脑组织较卫氏并殖吸虫病为轻，较易恢复，后遗症少，预后较好。

【治疗】

（一）病原治疗

1. 吡喹酮（praziquantel） 对卫氏与四川并殖吸虫病均有良好的疗效，不良反应少而轻，疗程短，服用方便，是目前首选的药物。剂量为25~30mg/kg，每天3次，疗程为2~3天。脑型患者宜一疗程后，间隔1周，再给予一个疗程。如果患者对本品过敏，可采用脱敏疗法。

2. 硫氯酚（bithionol sulfoxide） 成人剂量每天3g，儿童每天50mg/kg，分3次口服，连续用10~15天或间日服用，20~30天为一疗程，近期治愈率84%~95%。脑脊髓型常需2~3个疗程。不良反应为腹泻、恶心、呕吐等。可因虫体杀死后释放大量异体蛋白而出现赫氏反应，表现为呼吸急促、烦躁不安、发绀、喉头水肿、血压下降等，应立即停用，并给予肾上腺皮质激素等对症治疗。孕妇慎用。

3. 三氯苯达唑（triclabendazole） 为一种新的苯并咪唑类衍生物，对并殖吸虫有明显杀灭作用，剂量为每天5mg/kg，顿服，3天为一疗程。疗效与吡喹酮相似，不良反应轻微。

（二）对症治疗

颅内高压者使用脱水剂；咳嗽、胸痛者酌情给予镇咳、镇痛剂；癫痫发作可给予苯妥英钠或地西泮（安定）治疗等。

（三）外科治疗

脑脊髓型出现压迫症状，经积极内科治疗无效者可外科手术；皮下包块可手术切除；胸膜粘连明显时可行胸膜剥离术等。

【预防】

（一）控制传染源

彻底治疗患者、隐性感染者，以及病猫、病犬等牲畜。调查、管理动物传染源，捕杀对人有害或为保虫宿主（含转续宿主）的动物。不用生溪蟹、生蝲蛄喂猫和犬等，以防动物感染。

（二）切断传播途径

应切实做到不吃生的或未煮熟透的溪蟹、蝲蛄等，也不饮用生溪水，不随地吐痰。

（三）保护易感者

流行区人群及到深山密林、荒野地区作业或旅行者，要警惕感染此病自然疫源性，应广泛进行本病防治知识的宣传教育，加强粪便和水源管理。

（唐 红）

参考文献

1. 马亦林，李兰娟．传染病学．第5版．上海：上海科学技术出版社，2011.

2. 杨绍基，任红．传染病学．第7版．北京：人民卫生出版社，2008.

3. Doanh PN. Human paragonimiasis in viet nam: epidemiological survey and identification of the responsible species by DNA sequencing of eggs in patients' sputum. Parasitol Int, 2011, 60(4): 534-537.

笔记

4. Kim KU. A pulmonary paragonimiasis case mimicking metastatic pulmonary tumor. Korean J Parasitol, 2011, 49(1): 69-72.

5. Shim SS. Pleuropulmonary and abdominal paragonimiasis: CT and ultrasound findings. Br J Radiol, 2012, 85(1012): 403-410.

6. Cheng W. Hepatic paragonimiasis revealed by FDG PET/CT. Clin Nucl Med, 2010, 35(9): 726-728.

7. Kyung SY. A paragonimiasis patient with allergic reaction to praziquantel and resistance to triclabendazole: successful treatment after desensitization to praziquantel. Korean J Parasitol, 2011, 49(1): 73-77.

第三节 华支睾吸虫病

华支睾吸虫病（clonorchiasis sinensis）俗称肝吸虫病，是由华支睾吸虫（*Clonorchis sinensis*）寄生在人体肝内胆管引起的寄生虫病。其临床特征为精神不振、上腹隐痛、腹泻、肝肿大等，严重者可发生胆管炎、胆石症及肝硬化等并发症，感染严重的儿童常有营养不良和发育障碍。

【病原学】

华支睾吸虫属于吸虫类。外形似葵花籽仁，虫体狭长、扁平状，前端较窄，后端钝圆，大小约（10~25）mm×（3~5）mm，半透明，雌雄同体，有口、腹两个吸盘。雄性生殖器官有1对分支状睾丸，前后排列在虫体后1/3处。雌性生殖器官有1个分叶状的卵巢，位于睾丸之前。其虫卵是寄生人体最小的蠕虫卵，大小约（27.3~35.1）μm×（11.7~19.5）μm，黄褐色，形似灯泡状，前端较窄，后端钝圆，卵前端卵盖明显，卵盖周缘隆起呈肩峰状，后端有一逗点状突起，卵壳厚，内含发育基本成熟的毛蚴。

成虫寄生于人或哺乳动物肝内的中、小胆管内，有时移居较大胆管或胆总管。产卵后，虫卵随胆汁进入肠道，随粪便排出体外。虫卵入水后被第一中间宿主（淡水螺）吞食后，在螺消化道内孵出毛蚴，并穿过肠壁向肝脏移行，经胞蚴、雷蚴的无性增殖阶段产生大量尾蚴。尾蚴成熟后自螺体逸出，在水中侵入第二中间宿主（淡水鱼、虾）体内发育为囊蚴。终宿主（人或哺乳动物）因食入未煮熟的淡水鱼、虾而受染。囊蚴在人或哺乳动物胃肠内经消化液的作用后，幼虫在十二指肠内脱囊逸出，继而从胆总管或穿过肠壁经腹腔进入肝脏，在肝内的中、小胆管内发育为成虫。从感染囊蚴到成虫成熟产卵需1个月左右，成虫在人体内的寿命可长达2~30年。

【流行病学】

华支睾吸虫病主要分布于东亚和东南亚，如中国、朝鲜半岛、日本、越南等，约85%病例在中国。我国除西北地区尚未见报道外，已有24个省市自治区有本病的发生或流行，以南方广东广西及东北各省多见。根据2005年全国人体重要寄生虫病现状调查报道，我国流行区华支睾吸虫感染率为2.40%，推算流行区感染华支睾吸虫人数为1249万人。部分高发区域，综合感染率可高达13%~20%。

（一）传染源

感染华支睾吸虫的哺乳动物（猫、犬、猪等）和人为主要传染源。

（二）传播途径

人因进食未煮熟而含有华支睾吸虫囊蚴的淡水鱼如麦穗鱼或虾而感染。感染方式因生活

笔记

习惯、饮食嗜好而有所不同。但多因生食淡水鱼、虾，也有由于烤、烧、炒、煎小型鱼类不熟而感染。此外，用切生鱼肉的刀及砧板切熟食，用盛生鱼的器皿盛食，甚至饮用囊蚴污染的生水也可受染。

（三）人群易感性

人对本病普遍易感。感染率高低与居民的生活、卫生习惯及饮食嗜好有密切关系，而与年龄、性别、种族无关。

【发病机制与病理解剖】

华支睾吸虫主要寄生在人肝内中小胆管，但也可在胆总管、胆囊、胰腺管甚至十二指肠或胃内发现。寄生于人体的虫数一般为数十条至数百条。感染轻者，无肉眼可见病变，无临床症状。感染较重者，虫数可达数千条以上，肝内胆管及其分支均充满虫体和虫卵，可发生胆管阻塞、胆汁淤积等病变。

发病与虫体机械性阻塞、虫体以胆管的上皮细胞为食并且吸血，从而导致胆管的局部损害和黏膜脱落，虫体代谢产物和虫体直接刺激引起局部胆管的炎症、继发性细菌感染及宿主的年龄、营养、抵抗力以及其他疾病的并存等有关。

病变主要在肝内中、小胆管。早期或轻度感染可无明显病理变化，感染较重时，胆管可发生囊状或圆柱状扩张，管壁增厚，周围有纤维组织增生。严重感染时，管腔内充满华支睾吸虫和淤积的胆汁。病变以肝左叶较明显，可能与左叶胆管较平直，童虫易于侵入有关。

本病一般不引起肝硬化，但是严重感染的病例，肝细胞可有变性坏死，儿童尤甚，如同时合并营养不良，可发展为肝硬化，成为死亡的原因。

【临床表现】

本病一般起病缓慢。潜伏期一般为1~2个月。

轻度感染者不出现症状或仅在食后上腹部有重压感、饱胀、食欲缺乏或有轻度腹痛，容易疲劳或精神欠佳。

普通感染者有不同程度的乏力、食欲缺乏、腹部不适，肝区隐痛、腹痛、腹泻较常见。24%~96.3%的病例有肝肿大，以左叶明显，表面似有不平，有压痛和叩击痛。部分患者伴有贫血、营养不良和水肿等全身症状。

较重感染者除普通感染者症状外，可伴有头晕、失眠、疲乏、精神不振、心悸、记忆力减退等神经衰弱症状。个别患者因大量成虫堵塞胆总管而出现梗阻性黄疸。

严重感染者常可呈急性起病。潜伏期短，仅15~26天。患者突发寒战及高热，体温高达39℃以上，呈弛张热。食欲缺乏、厌油腻食物、肝大伴压痛，有轻度黄疸，少数出现脾大。数周后急性症状消失而进入慢性期，表现为疲乏、消化不良等。

慢性重复感染的严重病例发展为肝硬化时，可出现黄疸及门脉高压表现，如腹壁静脉曲张、脾大、腹水等。严重感染的儿童可出现营养不良和生长发育障碍，甚至可引起侏儒症。

【并发症】

（一）急性胆管炎和胆囊炎

急性胆管炎和胆囊炎为最常见的并发症。有疫区居住、旅游史且生食鱼（虾）史的患者，粪检即使没有发现虫卵，也不能排除华支睾吸虫感染导致的胆管炎。

（二）胆结石

华支睾吸虫与胆结石的形成两者有明显的关系。虫卵、死亡的虫体、脱落的胆管上皮细胞可成为结石的核心或诱发结石形成。

笔记

(三) 胰腺炎及糖尿病

成虫阻塞胰管可引起胰腺炎，少数患者伴有糖尿病。

(四) 肝癌及胆管癌

长期成虫寄生可诱发肝胆管癌。原发性肝癌尸检，其中约 23% 有肝吸虫寄生，并确定系由肝吸虫引起的原发性肝癌。

【实验室检查】

(一) 血象

白细胞总数及嗜酸性粒细胞轻、中度增加，嗜酸性粒细胞一般在 10%~40% 之间。个别病例出现粒细胞类白血病反应。可有轻度贫血。

(二) 肝功能试验

肝功能轻度损害。多为轻至中度转移酶升高，黄疸少见。在重度感染者及有肝、胆并发症者，特别是儿童营养不良时，γ- 谷氨酰基转移酶、碱性磷酸酶升高。

(三) 虫卵检查

粪便和十二指肠引流胆汁检查，发现虫卵是确诊华支睾吸虫病的直接依据。十二指肠引流胆汁发现虫卵机会多于粪检。但前者操作较为困难，临床多不使用。因虫卵较小，直接粪便镜检阳性率较低，临床多用集卵法检查。并多次检查，至少每天 1 次，连续 3 天检查粪便。

(四) 免疫学检查

免疫学检查主要用于感染程度较轻者，或用于流行病学调查。常用的方法有成虫纯 C 抗原皮内试验（ID）、间接细胞凝集试验（IHA）、酶联免疫吸附试验（ELISA）。因有假阳性存在，不能排除既往感染，不应仅根据抗体阳性进行现症诊断。

(五) 其他

超声波检查、CT 和磁共振可显示肝内中小胆管多处扩张，胆管内有虫体及其他改变如胆管炎症表现。但影像学改变多属非特异性，不能作为明确诊断的依据。

【诊断】

1. 流行病学资料 居住或到过流行区，有生食或食未煮熟淡水鱼虾史。

2. 临床表现 当出现腹胀、腹泻等消化不良及头昏、失眠等神经衰弱的症状，并伴有肝大或其他肝胆系统表现时，应考虑本病的可能。

3. 实验室检查 确诊有赖于粪便或十二指肠引流液中找到虫卵。IHA、ELISA 等免疫学方法，可作辅助诊断。

【鉴别诊断】

1. 异形吸虫病 由异形吸虫或横川后殖吸虫等所引起。这些吸虫也是通过生食或食未煮熟的淡水鱼而感染，虫卵与华支睾吸虫卵极相似，可通过粪检虫卵鉴别。临床上，当反复投以驱虫药后，虫卵仍不转阴时，可考虑进行十二指肠液引流检查，如未获得虫卵，应考虑异形吸虫感染。

2. 病毒性肝炎、肝炎后肝硬化 消化道症状及肝功能损害明显，病毒性肝炎血清抗原抗体阳性，粪检找不到华支睾吸虫卵可鉴别。

3. 单纯性消化不良 单纯性消化不良患者，无生食或食未煮熟鱼虾史，食后胃部不适，亦伴有腹泻，但多无肝大，粪中无虫卵，但可见未消化的食物残渣。

4. 胆囊炎、胆石症 华支睾吸虫所引起的胆囊炎、胆石症应与胆石症合并细菌感染引起的胆囊炎相鉴别，它们的临床症状相似，但后者感染中毒症状多较为明显。粪便检查是否发现

笔记

虫卵是最重要的区别。

【预后】

轻症患者经过治疗,预后良好。合并病毒性肝炎者,可加重肝炎的症状、延长病程,肝功能不易恢复正常。重度感染和病程较长的重症患者,出现肝硬化、腹水或伴有病毒性肝炎等合并症时,治疗比较困难,但经驱虫治疗后,一般情况和肝脏病变也可好转。

【治疗】

(一)一般治疗和对症治疗

对重症感染并伴有较重的营养不良和肝硬化患者,应先予以支持疗法,如加强营养、保护肝脏、纠正贫血等,待全身情况好转时再予以驱虫治疗。

(二)病原治疗

1. 吡喹酮(praziquantel) 是本病的首选药物,具有疗效高,毒性低,反应轻,在体内吸收、代谢、排泄快等优点。治疗剂量为每次 20mg/kg,每天 3 次,连服 2~3 天。此药物的不良反应一般轻微而短暂,但当胆管内华支睾吸虫被大量驱出时,有时可引起胆绞痛或慢性胆囊炎急性发作。虫卵阴转率几乎达 100%。

2. 阿苯达唑(albendazole) 又名肠虫清,对本病亦有较好疗效。每天 10~20mg/kg,分 2 次服,7 天为 1 疗程。虫卵阴转率可达 95% 以上。

3. 外科治疗 患者并发急性或慢性胆囊炎、胆石症或胆道梗阻时,即予手术治疗。继发细菌感染者,同时加用抗菌药物,术后应继以病原治疗。

【预防】

(一)控制传染源

应开展对本病的流行病学调查,及时治疗患者及病畜,以控制或消灭传染源。

(二)切断传播途径

加强粪便及水源管理,不用未经处理的新鲜粪便施肥,不随地粪便;不在鱼塘上或河旁建厕所。应禁止用粪便喂鱼,防止虫卵污染水源。

(三)保护易感染者

开展卫生宣教,改变不良饮食习惯,不食生的或未熟透的淡水鱼、虾。

(赵志新)

参考文献

1. 马亦林,李兰娟. 感染病学. 第 5 版. 上海:上海科学技术出版社,2011.

2. 杨绍基,任红. 传染病学. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008.

3. Kim EM. Detection of clonorchissinensis in stool samples using real-time PCR. Ann Trop Med Parasitol,2009,103(6):513-518.

第四节 姜片虫病

姜片虫病(fasciolopsiasis)由布氏姜片吸虫(*Fasciolopsis buski*)寄生在人、猪小肠内所致的人畜共患寄生虫病。临床主要表现为腹痛、腹泻、消化功能紊乱。

笔记

【病原学】

布氏姜片吸虫，属于片形科片形属。活虫呈椭圆形、扁平似生姜片，虫体大而肥厚，呈肉红色，雌雄同体，是寄生于人体最大的吸虫，虫体长达 20~75mm，宽 8~20mm，厚达 0.5~3mm。成虫有口及腹吸盘各一个，口吸盘位于虫体前端，腹吸盘呈漏斗状、较大，虫体凭借这发达的腹吸盘吸附在宿主的小肠上。成虫每天产卵较多，约 25 000 个。虫卵为椭圆形，为人体蠕虫卵中最大者，约 130μm × 80μm，卵内含有一未分裂的卵细胞和 20~40 个卵黄细胞，呈棕黄色或淡黄色。

姜片虫需有两个宿主（扁卷螺和人或猪）才能完成其发育、繁殖的生活史。虫卵随粪便排出体外后，在自然界水中的适宜温度（26~32℃）与湿度下，经 3~7 周发育成毛蚴孵出。毛蚴侵入其中间宿主扁卷螺，经胞蚴、母雷蚴、子雷蚴等阶段而发育成尾蚴，尾蚴从螺体内逸出吸附在水生植物如菱角、荸荠、藕节的表面，脱去尾部成囊蚴。当终宿主人或猪生食受染的水生植物时，囊蚴进入人体或猪体，在小肠经消化液和胆汁作用下，囊壁破裂，尾蚴逸出，借吸盘吸附于十二指肠或空肠上段的黏膜上吸取营养，约经 1~3 个月发育成为成虫并产卵。成虫的寿命在人体内一般为 4~4.5 年之久，在猪体内约为 1 年。

【流行病学】

本病是地方性传染病，流行于亚洲的温带与热带地区，如东南亚各国。我国除东北、内蒙古、新疆、西藏、青海和宁夏外，其余 18 个省（自治区）均有人或猪姜片虫病流行，以南部及中部的水乡为主要流行区，并取决于居民是否有生食水生植物的习惯。姜片虫感染有明显的季节性，一般发生在 9~11 月份。

（一）传染源

患者和受感染的猪为本病主要传染源，猪又是姜片虫的保虫宿主。

（二）传播途径

粪便污染水源是造成本病流行的重要因素。流行区人群因生食含有囊蚴的水生植物而被感染，也可能因饮用带有囊蚴的水而被感染。常见的水生植物有大红菱、大菱、四角菱、荸荠和茭白。流行区多以水浮莲等喂猪，故猪的感染很高。

（三）人群易感性

人群普遍易感，5~20 岁的儿童与青少年发病率为最高。但在重流行区，60 岁以上的人群感染率也很高。感染后无明显保护性免疫，故可重复感染。

【发病机制与病理解剖】

主要为机械性损伤及虫体代谢产物被吸收后引起的变态反应和毒性反应。成虫以强大的腹吸盘吸附在十二指肠和空肠上段的黏膜上，可引起被吸附的黏膜及邻近组织发生炎症，致使患者的消化功能障碍。病变部位充血、水肿、点状充血，甚至形成溃疡或脓肿。黏膜与黏膜下层可见淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润。虫体大量摄取肠道内养分，加之遮盖肠壁黏膜，妨碍肠道对营养物质的消化与吸收，导致营养不良。虫数很多时，可成团堵塞肠腔，形成肠梗阻。虫体代谢产物可引起过敏反应，血中嗜酸性粒细胞增多。

【临床表现】

潜伏期为 1~3 个月。

感染轻者多无症状或症状轻微，如食欲下降，偶有上腹部不适。中、重度者可有恶心、呕吐、食欲减退等胃肠道症状。常有间歇性上腹部隐痛，少数为脐周痛，发生于早晨空腹或饭后，偶有剧痛或绞痛。可有腹泻或腹泻与便秘交替出现。腹泻每天数次、量多、奇臭，内含未消化的

笔记

食物。更重者，如儿童，可出现全身营养不良表现，如乏力、精神委靡、消瘦、贫血，有不同程度的水肿。不少患者有自动排虫史或吐虫史。儿童常有神经症状如夜间睡眠不好、磨牙、抽搐。少数患者由于长期慢性腹泻水样便或黏液血便，引起严重营养不良、继发肠道和肺部感染而发热，并可发展至全身衰竭而死亡。大量感染者（虫体数可达数千条）可因虫体成团而并发肠梗阻。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞计数稍高，嗜酸性粒细胞增高、可达10%~20%。可有轻度贫血。

（二）粪便检查

直接涂片法或沉淀集卵法可找到姜片虫卵，因姜片虫卵大，易于发现。

【诊断】

凡在姜片虫流行区有生食水生植物史，伴有消化不良、上腹部隐痛、慢性腹泻、食欲减退等胃肠道症状及营养不良者，应考虑本病。粪便中查出姜片虫卵或在呕吐物中发现成虫时，可确诊此病。

【治疗】

（一）一般治疗

本病一般预后良好。重症患者应先加强支持疗法，改善营养，纠正贫血，然后进行驱虫治疗。

（二）驱虫治疗

1. 吡喹酮（praziquantel） 可作为治疗本病的首选药物，具有高效、低毒、使用方便等优点，且不良反应轻微。常用剂量为10~20mg/kg，一天内分3次口服。治疗后1个月虫卵阴转率为97.5%~100%。

2. 硫氯酚（bithionol sulfoxide） 成人剂量为3g，儿童为50mg/kg，晚间顿服或连服2晚，便秘可加服泻剂，一次服药后疗效可达70%以上。

3. 其他 槟榔煎剂、硝硫氢胺亦有一定的疗效。

【预防】

针对本病的流行环节提出预防措施，加强卫生宣传教育。

（一）管理传染源

普查、普治患者。流行区内的猪应圈养并定期给予药物如吡喹酮等进行驱虫治疗。

（二）切断传播途径

教育儿童不要生食菱角、荸荠等水生植物，不喝生水。猪食的青饲料或其他水生植物应煮熟后喂食。加强粪便管理，尤其管好猪粪，粪便应经无害化灭卵处理后方可使用。积极开展养鱼养鸭生物学灭螺或化学灭螺。

（赵志新）

参考文献

1. 杨绍基，任红. 传染病学. 第7版. 北京：人民卫生出版社，2008.
2. 甘立新. 猪姜片吸虫病的识别与防治. 农技服务，2011，28(5)：677.

笔记

第五节　丝　虫　病

丝虫病(filariasis)是由丝虫寄生于人体淋巴组织、皮下组织或浆膜腔所引起的寄生虫病。目前已知的寄生于人体的丝虫有八种：班氏丝虫(*Wuchereria bancrofti*)、马来丝虫(*Brugia malayi*)、帝汶丝虫(*Brugia timori*)寄生于人体的淋巴系统；盘尾丝虫(*Onchocerca volvulus*)、罗阿丝虫(*Loa loa*)、链尾丝虫(*Mansonella streptocerca*)寄生于人体皮下组织；常现丝虫(*Mansonella perstans*)、奥氏丝虫(*Mansonella ozzardi*)寄生于人体腔。丝虫流行面广，在我国流行的有班氏丝虫及马来丝虫，临床特征在早期主要为淋巴管炎与淋巴结炎，晚期为淋巴管阻塞及其产生的系列症状。本节重点介绍班氏丝虫病和马来丝虫病。

1997年世界卫生组织通过决议，到2020年要在全球消灭淋巴丝虫病。2008年11月初，卫生部部长陈竺郑重宣布：经世界卫生组织审核认可，我国率先在全球83个丝虫病流行国家和地区中消除了丝虫病，为全球消除丝虫病树立了典范。这是我国继宣布消灭天花和实现无脊髓灰质炎目标以来，在公共卫生领域取得的又一项重大成就。但在原丝虫病流行区，目前仍有数十万慢性丝虫病患者。

【病原学】

(一) 成虫

班氏和马来丝虫成虫形态相似，外形乳白细长，表面光滑，雌雄异体，但常缠绕在一起。班氏雄虫(28.2~42)mm × 0.1mm，马来雄虫身长稍短；马来雌虫(80~100)mm × (0.24~0.30)mm，两种雄虫的结构相似，差别甚微，主要区别为肛孔周围的乳突数目及分布不同，班氏雄虫肛孔两侧有8~10对乳突，马来丝虫仅有4对，在肛孔至尾端班氏雄虫有1~2对乳突，而马来雄虫则无。成虫估计可活10~15年。

(二) 微丝蚴

雌虫胎生幼虫，称微丝蚴(microfilariae)，主要出现在外周血液，呈丝状活动，微丝蚴从淋巴系统进入血液循环后，白天多藏匿于肺的微血管内，夜间进入周围血液循环，有明显的夜现周期性(nocturnal periodicity)，通常马来微丝蚴为晚8时至次日晨4时，班氏微丝蚴为晚10时至次日晨2时。微丝蚴夜现周期性的机制尚未完全清楚。微丝蚴在人体内一般可存活2~3个月，长者可达数年。班氏丝虫微丝蚴在实验动物身上可活9个月以上。

(三) 生活史

班氏和马来丝虫生活史分为两个阶段：一个阶段在蚊虫(中间宿主)体内，另一阶段在人(终宿主)体内。

1. 在蚊体内　含有微丝蚴的人血被蚊虫叮咬吸入蚊胃，微丝蚴经1~7小时脱鞘，穿过胃壁经腹腔进入胸肌，发育为寄生期幼虫，约1~3周经两次蜕皮，发育为感染期幼虫，离开胸肌，移行到蚊下唇，再叮咬人时，侵入人体。

2. 在人体内　感染期幼虫侵入人体后，部分幼虫在组织内移行和发育过程中死亡，部分幼虫到达淋巴管或淋巴结，发育为成虫。两种丝虫寄生在人体的部位有所不同，班氏丝虫主要寄生在浅表淋巴系统以及下肢、阴囊、精索、腹股沟、腹腔等处的深部淋巴系统；马来丝虫多寄生于上、下肢浅表淋巴系统。从幼虫侵入人体至微丝蚴出现于外周血液，班氏丝虫需8~12个月，马来丝虫需3~4个月。两种丝虫的寿命一般为4~10年，个别可长达40年。

【流行病学】

丝虫病呈世界分布，班氏丝虫病分布极广，主要流行于亚洲、非洲、大洋洲及美洲的一些地

笔记

区。马来丝虫病仅流行于亚洲。帝汶丝虫病流行于印度尼西亚东南部的一些岛屿。我国曾有16个省、市、自治区流行本病，通过40多年的努力防治，我国取得了一系列令世界瞩目的成果。其中，最著名的是“传播阈值理论”。通俗地说，消除丝虫病并不是把病原、蚊虫完全消灭，而是把病原控制到一个临界水平，就可以阻断传播，这个临界水平就是“阈值”。当人群微丝蚴感染率约为1%时，丝虫病传播已无流行病学意义。在这种情况下，微丝蚴血症可于数年内陆续转阴，在未转阴前虽然仍可使蚊虫感染，但感染率和感染度都相当低，不足以形成丝虫病传播。根据这一结论，我国最终确定了基本消灭丝虫病的标准：以行政村为单位，经过防治，人群微丝蚴感染率降低至1%以下，可以作为阻断丝虫病传播指征。2007年5月9日，世界卫生组织审核认可：中国成为全球第一个宣布消除丝虫病的国家。在我国，丝虫病已经成为一个旧时代的背影，渐行渐远。

(一) 传染源

主要为血内含微丝蚴的人。马来丝虫还可寄生在猫、犬、猴等哺乳动物体内，这些动物可作为其主要的储存宿主并成为本病可能的传染源。

(二) 传播途径

通过蚊虫叮咬传播。班氏丝虫病的传播媒介主要是淡色库蚊、致乏库蚊，其次是中华按蚊，马来丝虫病以中华按蚊为主要媒介。沿海地区东乡伊蚊也能传播班氏和马来丝虫病，而微小按蚊是海南省班氏丝虫病流行区的媒介蚊种之一。

(三) 易感人群

人群普遍易感。男女发病率无显著差异，以20~25岁的感染率与发病率最高。病后可产生一定免疫力，但不能阻止再次感染。

(四) 流行特征

在蚊虫滋生季节(5~10月份)，本病发病率较高，此时的气候最有利于微丝蚴在蚊体内发育。但在南方，一年四季气候都较温暖，终年都可有本病流行，具有家庭聚集性。

【发病机制与病理解剖】

丝虫病的发病和病变主要由成虫引起，感染期幼虫也起一定作用。病变的发展与感染的虫种、频度、感染期幼虫进入人体的数量、成虫寄生部位、机体的免疫反应及继发感染等有关。在感染期幼虫侵入人体发育为成虫的过程中，幼虫和成虫的分泌及代谢产物可引起局部淋巴系统的组织反应与全身过敏反应，表现为周期性的丝虫热、淋巴结炎和淋巴管炎，可能由Ⅰ型或Ⅲ型变态反应所致。后期表现为淋巴管阻塞性病变及继发感染，与Ⅳ型变态反应相关。

丝虫病的病变主要在淋巴管和淋巴结。急性期表现为渗出性炎症，淋巴结充血、淋巴管壁水肿，嗜酸性粒细胞浸润，纤维蛋白沉积。继之，淋巴管和淋巴结内逐渐出现增生性肉芽肿，肉芽中心为变性的成虫和嗜酸性粒细胞，周围绕有纤维组织和上皮样细胞，此外尚存大量聚集的淋巴细胞和浆细胞，形成类结核结节。病变严重者，可因组织坏死、液化、大量嗜酸性粒细胞浸润，形成嗜酸性脓肿。慢性期淋巴管内皮细胞增生，内膜增厚及纤维化，管腔内有息肉或纤维栓子，形成闭塞性淋巴管内膜炎。淋巴管和淋巴结的阻塞可致远端淋巴管内压增高，形成淋巴管曲张和破裂。淋巴液侵入周围组织及器官，不断刺激局部组织，使纤维组织大量增生，皮下组织增厚、变粗、皱褶、变硬，形成象皮肿。由于局部血液循环障碍，易继发细菌感染，使象皮肿加重及恶化，甚至形成溃疡。

【临床表现】

本病的临床表现轻重不一，无症状感染者约占半数。班氏及马来丝虫病潜伏期为4个月~1年不等，帝汶丝虫病潜伏期为3个月。

笔记

（一）急性期

1. 淋巴结炎和淋巴管炎 好发于四肢，以下肢多见。淋巴结炎可单独发生，淋巴管炎一般都伴有淋巴结炎。临床表现为不定时周期性发作的腹股沟和腹部淋巴结肿大、疼痛，继之淋巴管肿胀、疼痛，沿大腿内侧向下蔓延，形成离心性发展的红线，称“逆行性淋巴管炎”，每月或数月发作一次，一般持续1~3天。发作时伴有畏寒、发热、全身乏力。当炎症波及皮内微细淋巴管时，局部皮肤出现弥漫性红肿、发亮，有灼热压痛，类似丹毒，称“丹毒样性皮炎”，俗称“流火”，持续约1周消退。

2. 丝虫热 周期性发热，伴畏寒、寒战，体温可达40℃，部分患者仅发热无寒战，2~3天消退。班氏丝虫病流行区多见丝虫热发作。

3. 精囊炎、附睾炎、睾丸炎 主要见于班氏丝虫病。表现为一侧腹股沟疼痛，向下蔓延至阴囊，可向大腿内侧放射。睾丸及附睾肿大，有压痛，精索上可触及一个或多个结节，压痛明显，炎症消退后缩小变硬，反复发作后肿块可逐渐增大。由于丝虫病极少引起输精管本身病变，精液内仍存在精子，因此，丝虫病很少引起不育。

4. 肺嗜酸性粒细胞浸润综合征 又称“丝虫性嗜酸性粒细胞增多症（filarial hypereosinophilia）”。表现畏寒、发热、咳嗽、哮喘、淋巴结肿大等。肺部有游走性浸润灶，胸片可见肺纹理增粗和广泛粟粒样斑点状阴影，痰中有嗜酸性粒细胞和夏科 - 莱登晶体。外周血嗜酸性粒细胞增多，占白细胞总数的20%~80%。血中有时可找到微丝蚴，少数还可出现荨麻疹及血管神经性水肿等。如不治疗，微丝蚴血症可持续10年左右。

（二）慢性期

慢性期以淋巴系统增生和阻塞引起的表现为主。

1. 淋巴结肿大和淋巴管曲张 肿大淋巴结内淋巴窦扩张，其周围的淋巴管向心性曲张形成肿块，见于一侧或两侧腹股沟和股部，触诊似海绵状包囊，中央发硬，穿刺可抽出淋巴液，有时可找到微丝蚴。淋巴管曲张常见于精索、阴囊及大腿内侧。精索淋巴管曲张常相互粘连成索状，易与精索静脉曲张混淆，且两者可并存。

2. 鞘膜腔积液 多见于班氏丝虫病。系精索及睾丸淋巴管阻塞，淋巴液淤滞于鞘膜腔内所致。积液少时无症状；积液多时，患者可有重垂或下坠感，阴囊体积增大，皱褶消失，透光试验阳性，积液常呈草绿色，也可为乳白色，穿刺液离心沉淀可找到微丝蚴。

3. 乳糜尿（chyluria） 为班氏丝虫病晚期的主要表现之一。乳糜尿患者淋巴管破裂部位多在肾盂及输尿管，很少在膀胱。临床上常突然出现，发作前可无症状，也可伴有畏寒、发热，腰部、盆腔及腹股沟处疼痛，继之出现乳糜尿。乳糜尿易凝固，可堵塞尿道，致排尿困难，甚至出现肾绞痛。乳糜尿呈乳白色，混有血液时呈粉红色，静置可分三层：上层为脂肪，中层为较清的液体，混有小凝块，下层为粉红色沉淀物，含红细胞、淋巴细胞及白细胞等，有时能找到微丝蚴。

4. 淋巴水肿与象皮肿 两者常同时存在，临床上难以鉴别。淋巴水肿可因淋巴液回流改善后自行消退。若淋巴回流持久不畅，则发展为象皮肿，表现为凹陷性坚实性水肿，皮肤变粗增厚、皮皱加深，有苔藓样、疣状结节，易继发细菌感染，形成慢性溃疡。象皮肿常发生于下肢，少数见于阴囊、阴茎、阴唇、上肢和乳房。

【实验室检查】

（一）白细胞总数和分类

白细胞总数在（10~20）× 10^9/L之间，嗜酸性粒细胞显著增高，占白细胞总数的20%以上，如继发感染，中性粒细胞亦显著增高。

（二）微丝蚴检查

微丝蚴检查是确诊丝虫病主要依据。一般在晚10时至次日晨2时检出率较高。

笔记

1. 涂片法 取耳垂血3滴(约60μl),置于洁净玻片上,用另一张玻片涂成约2cm×3cm血膜,干后在清水中溶血5~10分钟,染色镜检。20世纪80年代后,规定采用六大滴双片法,即要取血120μl。

2. 鲜血法 取耳垂血20μl滴于玻片上,加盖玻片低倍镜查找微丝蚴。阳性时可见微丝蚴自由摆动,前后屈伸。此法阳性率低。

3. 浓集法 取抗凝静脉血2ml,加蒸馏水8~10ml,溶血后离心,取沉淀镜检查寻找微丝蚴。此法阳性率高。

4. 白天诱虫法 白天口服乙胺嗪100mg,在15、30、60分钟分别采外周血镜检。

5. 微孔膜过滤法 取抗凝静脉血,经孔径为3μm微孔膜过滤器,微丝蚴留于薄膜上,用热的苏木精染色后镜检。此法检出率高于涂片法和浓集法。

(三) 各种体液微丝蚴检查

鞘膜积液、乳糜尿、淋巴液、乳糜腹水、心包积液等体液中可检出微丝蚴。

(四) 活组织检查

皮下结节、浅表淋巴结、附睾结节等处均可进行活组织检查,查找成虫并观察相应的病理变化。

(五) 免疫学检查

免疫学检查包括皮内试验、间接免疫荧光抗体检查、补体结合试验、酶联免疫吸附试验等。但因与其他线虫有交叉反应,特异性不高。

(六) 分子生物学检查

DNA杂交试验及PCR等技术可用于丝虫病的诊断。

(七) 淋巴管造影

常显示输入淋巴管扩张和输出淋巴管狭小,淋巴结实质缺损显影。

【并发症】

主要并发症为继发细菌感染。长期应用免疫抑制剂者患丝虫病后,极易继发细菌感染,出现寒战、高热、毒血症状。

【诊断】

(一) 流行病学与临床诊断

有蚊虫叮咬史,结合典型的周期性发热、离心性淋巴管炎、淋巴结肿痛、乳糜尿、精索炎、象皮肿等症状和体征,应考虑为丝虫病。

(二) 实验室诊断

外周血中找到微丝蚴即可确诊。

(三) 治疗性诊断

对于疑似丝虫病而血中找不到微丝蚴者,可试服乙胺嗪,药物作用于丝虫成虫,部分患者可在2~14天后出现淋巴系统反应和淋巴结结节,有助于丝虫病的诊断。

【鉴别诊断】

丝虫病所致的淋巴管炎及淋巴结炎应与细菌感染相鉴别。丝虫性附睾炎、鞘膜积液应与结核病相鉴别。丝虫病晚期出现的腹股沟肿块要与腹股沟疝相鉴别。淋巴象皮肿应与局部损伤、肿瘤压迫、手术切除淋巴组织后引起的象皮肿相鉴别。丝虫性乳糜尿需与结核、肿瘤等引起者鉴别。

【预后】

本病早期一般不危及生命,及时诊断,早期治疗,预后良好。晚期对患者的劳动力影响较大,易合并感染而危及生命,预后相对较差。

笔记

【治疗】

(一) 病原治疗

1. 乙胺嗪(diethylcarbamazine) 又名海群生(hetrazan),对微丝蚴和成虫均有杀灭作用。为目前治疗丝虫病的首选药物。对马来丝虫病疗效好而迅速。其剂量和疗程取决于丝虫种类、患者的具体情况及感染程度。治疗方法有以下几种:

(1) 短程疗法:适用于马来丝虫病患者。成人 1.5g,一次顿服,或 0.75g,每天 2 次,连服 2 天。

(2) 中程疗法:常用于班氏丝虫病。每天 0.6g,分为 2~3 次口服,疗程 7 天。

(3) 间歇疗法:成人每次 0.5g,每周 1 次,连服 7 周,此法阴转率高,疗效可靠,不良反应小。

(4) 流行区全民食用乙胺嗪药盐:药盐为每千克食盐加 3g 乙胺嗪,食用 6 个月,可取得一定疗效。

乙胺嗪无明显不良反应,主要是在治疗过程中大量微丝蚴或成虫死亡可能出现过敏反应。对严重心、肝、肾疾患,活动性肺结核、急性传染病、妊娠 3 个月内或 8 个月以上、月经期妇女应缓用或禁用。

2. 伊维菌素(ivermectin) 对微丝蚴与乙胺嗪有相同的效果,但不良反应更轻,成人 100~200μg/kg,单剂或连服 2 天。

3. 呋喃嘧酮(furapyrimidone) 对班氏丝虫成虫和微丝蚴均有杀灭作用。每天 20mg/kg,分 2~3 次,连服 7 天。不良反应与乙胺嗪相仿。

4. 多西环素(doxycycline) 200mg/d 治疗 8 周可抑制班氏微丝蚴产生达 14 个月,可减少但不能清除成虫。

5. 阿苯达唑(albendazole) 成人单剂 400mg/kg,常与乙胺嗪和伊维菌素联用。

(二) 对症治疗

1. 淋巴管炎及淋巴结炎 可口服泼尼松、保泰松、阿司匹林,疗程 2~3 天。有细菌感染者加用抗菌药物。

2. 乳糜尿 卧床休息时加腹带、抬高骨盆部,多饮开水,多食淡菜,限制脂肪及高蛋白饮食。必要时可用 1% 硝酸银或 12.5% 碘化钠溶液作肾盂冲洗,或采用外科手术治疗。对乳糜血尿者,可酌情用止血药。

3. 象皮肿 保持患肢皮肤清洁,避免挤压摩擦,可采用辐射热或微波热疗法。下肢严重的象皮肿可施行皮肤移植术,阴囊象皮肿可施行整形术。

【预防】

在流行区大力整治卫生环境,消灭蚊虫滋生地,药物灭蚊;对人群采取普查普治,全民食用乙胺嗪药盐;加强个人防护,切断丝虫病传播途径。

(阮 冰)

参考文献

1. 马亦林,李兰娟. 传染病学. 第 5 版. 上海:上海科学技术出版社,2011.
2. 李兰娟. 传染病学. 北京:高等教育出版社,2011.
3. 谢元林. 实用人畜共患传染病学. 北京:科学技术文献出版社,2007.
4. Ramzy RMR. Effect of yearly mass drug administration with diethylcarbamazine and albendazole on bancroftian fiariasis in Egypt:a comprehensive assessment. Lancet,2006,367(9515):992-999.

笔记

第六节 钩 虫 病

钩虫病（ancylostomiasis，hookworm disease）是由十二指肠钩虫和（或）美洲钩虫寄生人体小肠所致的疾病，俗称“黄种病”，“懒黄病”。钩虫感染轻症患者可无症状，严重贫血者可致心功能不全，儿童发育营养不良等。临床常见表现为贫血、营养不良、胃肠功能失调、劳动力下降。

【病原学】

寄生于人体的钩虫主要有十二指肠钩口线虫（*Ancylostoma duodenale*，简称十二指肠钩虫）和美洲板口线虫（*Necator americanus*，简称美洲钩虫），雌虫较粗长，雄虫细短，尾部有交合伞。成熟十二指肠钩虫雌虫每天产卵 10 000 个至 30 000 个；美洲钩虫 5000 个至 10 000 个。两者虫卵相似，呈椭圆形，无色透明，卵壳薄，内含 2~8 个细胞。虫卵随粪便排出，在温暖、潮湿、疏松土壤中，24~48 小时内发育为杆状蚴。杆状蚴经 5~7 天发育为丝状蚴，活动力强，可生存数周。当接触人体皮肤或黏膜时，丝状蚴侵入人体，从微血管随血流经右心至肺，穿破肺微血管进入肺泡，沿支气管上行至咽部，随吞咽活动经食管进入小肠。在小肠内形成口囊，再经 3~4 周发育为成虫，附着于肠黏膜，寄生在小肠上段。自幼虫侵入皮肤至成虫成熟产卵的时间一般为 4~7 周。钩虫成虫寿命可长达 5~7 年，但大多数成虫在 1~2 年内排出体外。

【流行病学】

钩虫感染遍及全球，约有 10 亿人以上有钩虫感染，尤以热带和亚热带地区最普遍，农村感染率明显高于城市，感染高度流行区感染率在 80% 以上，一般感染率为 5%~30%。国内除黑龙江、青海、西藏、新疆、内蒙古等省（区）外，其他地区均有不同程度流行，尤以四川、浙江、湖南、福建、广西、广东等较重。

（一）传染源

主要是钩虫感染者与钩虫病患者。钩虫病患者粪便排出的虫卵数量多，其作为传染源的意义更大。

（二）传播途径

农村钩虫感染主要经皮肤感染，未经无害化处理的新鲜粪便施肥，污染土壤和农作物，成为重要的感染场所，是引起传播的重要因素。人体感染主要是钩蚴经皮肤而感染，亦可生食含钩蚴的蔬菜、黄瓜等经口腔黏膜侵入体内。住宅附近地面被钩蚴污染，是儿童感染的主要途径。

（三）人群易感性

任何年龄与性别均可感染，尤其是与土壤、粪便等接触机会多的农民感染率为高，感染者大多数为菜农、桑民、茶农、棉农、矿工和砖瓦厂工人。儿童较少，男性高于女性，而且可重复感染。

【发病机制与病理解剖】

（一）皮肤损害

由钩虫幼虫引起皮炎，丝状蚴侵入皮肤后数分钟至 1 小时，局部皮肤出现红色丘疹，1~2 天出现充血、水肿以及细胞浸润的炎症反应。感染后 24 小时，大多数幼虫仍滞留在真皮层及皮下组织内，然后经淋巴管或微血管到达肺部。

（二）肺部病变

当钩虫幼虫穿过肺微血管到达肺泡时，可引起肺间质和肺泡点状出血和炎症。感染严重者可产生支气管肺炎。当幼虫沿支气管向上移行至咽部，引起支气管炎与哮喘。

（三）小肠病变

钩虫口囊咬附在小肠黏膜绒毛上皮，以摄取黏膜上皮与血液为食，且不断更换吸附部位，并分泌抗凝血物质，引起黏膜伤口持续渗血。渗血量远较钩虫吸血量为多。并在小肠黏膜上产生散在的点状或斑点状出血。严重者黏膜下层可出现大片出血性瘀斑，甚至引起消化道大出血。慢性失血是钩虫病贫血的主要原因。贫血程度取决于钩虫虫种、负荷虫数、感染期，并与饮食中的铁含量，体内铁贮存量有关。长期小量失血可消耗体内铁质贮存，产生低色素性小红细胞贫血。

长期严重缺铁性贫血可引起心肌脂肪变性、心脏扩大、长骨骨髓显著增生、脾骨髓化、指甲扁平、反甲、毛发干燥脱落和食管与胃黏膜萎缩等病理变化。儿童严重感染可引起生长发育障碍。

【临床表现】

轻度感染大多数无临床症状，感染较重者可出现轻重不一的临床表现。

（一）幼虫引起的临床表现

主要是钩蚴性皮炎和咳嗽、咳痰等呼吸道症状。皮炎多发生于手指和足趾间、足缘、下肢皮肤或臀部，产生红色点状疱丘疹，奇痒。钩虫所致皮炎俗称“粪毒”、“粪疙瘩”或“地痒疹”等。一般 3~4 天后炎症消退，7~10 天后皮损自行愈合。重复感染又可发生钩蚴皮炎，若皮肤抓破，可继发细菌感染、形成脓疱。

感染后 1 周左右，由于大量钩蚴移行至肺部，患者可出现咳嗽、咳痰、咽部发痒等症状，尤以夜间为甚。重者痰中带血，伴有阵发性哮喘、声音嘶哑等症状与低热，持续数周。肺部检查可闻及干啰音或哮鸣音。X 线检查显示肺纹增粗或点片状浸润阴影，数天后自行消退。

（二）成虫所致的临床表现

主要包括慢性失血所致的贫血症状和肠黏膜损伤引起的多种消化道症状，少数患者出现上消化道出血，极个别患者出现精神症状。

大多数患者于感染后 1~2 个月出现上腹隐痛或不适，食欲减退、消化不良、腹泻、消瘦、乏力等。重度感染者常有异嗜癖，如食生米、泥土等。偶有发生消化道出血者，表现为持续黑便，常被误诊为十二指肠溃疡出血。贫血是钩虫病的主要症状。重度感染后 3~5 个月后逐渐出现进行性贫血，表现为头昏、眼花、耳鸣、乏力，劳动后心悸与气促。患者脸色蜡黄，表情淡漠。心前区收缩期杂音，血压偏低，脉压增大，心脏扩大，甚至出现心力衰竭。重症贫血伴低蛋白血症者，常有下肢水肿，甚至出现腹水与全身水肿。

孕妇钩虫病易并发妊娠高血压综合征。在妊娠期由于需铁量增加，钩虫感染更易发生缺铁性贫血，引起流产、早产或死胎，新生儿病死率增高。

【实验室检查】

（一）血象

常有不同程度贫血，属低色素性小细胞贫血，血清铁浓度显著降低，一般在 9μmol/L 以下。网织红细胞数正常或轻度增高，白细胞数大多正常，嗜酸性粒细胞数略增多，严重贫血患者嗜酸性粒细胞数常不增多。

（二）骨髓象

显示造血旺盛现象，但红细胞发育受阻于幼红细胞阶段，中幼红细胞显著增多。骨髓游离含铁血黄素与铁粒细胞减少或消失，当骨髓内贮铁耗尽，血清铁显著降低时，才出现周围血中血红蛋白明显减少。

（三）粪便检查

粪便隐血试验可呈阳性反应。

笔记

1. 直接涂片和饱和盐水漂浮法 可查见钩虫卵，因钩虫卵的比重（1.056~1.000）较饱和盐水（1.20）低，漂浮法可提高检出率。但需与东方毛圆线虫卵鉴别。后者较长而大，卵内细胞数远较钩虫卵（2~8 个）为多。

2. 虫卵计数 用 Stoll 稀释虫卵计数法和改良加藤（Kato-Katz）法测定钩虫感染度，以每克粪虫卵数表示（EPG）。EPG<3000 为轻度感染，3001~10 000 为中度感染；>10 000 为重度感染。

3. 钩蚴培养法 采用滤纸条试管法，将定量的粪便涂在滤纸上，然后置于含水试管中培养（20~30℃，3~5 天），对孵出丝状蚴进行虫种鉴别和计数，此方法耗时较长，不能用于快速诊断，现在很少应用。

4. 掏虫法 主要用于新药驱虫的疗效考核。方法在驱虫治疗后收集 24~48 小时内全部粪便，用水冲洗掏虫并按虫种计数。

（四）胃、肠镜、胶囊内镜等物理检查

胃、肠镜检查时在十二指肠、盲肠等有时可见活的虫体。呈细长线条状，长度约 1.0~1.5cm，粗约 0.05~0.1cm，鲜红色、暗红色或咖啡色半透明，蛇样盘曲，蚯蚓样蠕动，一端吸咬于肠黏膜，呈 C 形弯曲，游离部分可见蠕动。胃肠道钡餐 X 线检查有时可见十二指肠下段和空肠上段黏膜纹理紊乱、增厚、蠕动增加，被激惹而呈节段性收缩现象等。

【诊断与鉴别诊断】

在流行区有赤足下田和"粪毒"史以及贫血等临床表现，应怀疑钩虫病。通过粪便检查有钩虫卵者即可确诊。

钩虫患者有上腹隐痛，尤其有黑便时应与十二指肠溃疡、慢性胃炎等相鉴别，胃肠钡餐与胃镜检查有助于鉴别诊断。钩虫病贫血需与其他原因引起的贫血相鉴别，如妊娠期因生理性铁质需要增加而摄入不足以及其他原因胃肠道慢性失血所致的贫血等。凡是失血程度与粪便虫卵不相称时，应寻找其他原因。

【治疗】

包括病原学治疗与对症治疗。

（一）钩蚴皮炎

在感染后 24 小时内局部皮肤可用左旋咪唑涂肤剂（左旋咪唑 750mg，硼酸 1.3g，薄荷 1.3g 加 50% 酒精溶液至 100ml）或 15% 阿苯达唑软膏 1 天 2~3 次，重者连续 2 天。皮炎广泛者口服阿苯达唑，每天 10~15mg/kg，分 2 次口服，连续 3 天，有止痒、消炎及杀死皮内钩虫幼虫的作用，也可阻止或预防呼吸道症状的发生。

（二）驱虫治疗

目前国内外广泛使用的阿苯达唑（albendazole）和甲苯达唑（mebendazole），均能广谱驱肠道线虫，其机制是选择性和不可逆性抑制其摄取葡萄糖的作用，使虫体糖原耗竭和抑制延胡索酸脱氢酶，阻碍三磷酸腺苷产生，导致虫体死亡，具有杀死成虫和虫卵的作用。但其驱虫作用缓慢，于治疗后 3~4 天才排出钩虫。

阿苯达唑剂量为 400mg，每天 1 次，连服 2~3 天。甲苯达唑为 200mg，每天 1 次，连续 3 天，2 岁以上儿童与成人剂量相同，1~2 岁儿童剂量减半。感染较重者需多次反复治疗。药物不良反应轻而短暂，仅少数患者有头昏、腹痛、恶心等。

复方甲苯达唑（每片含甲苯达唑 100mg，盐酸左旋咪唑 25mg），成人每天 2 片，连服 2 天。4 岁以下儿童的剂量减半。孕妇忌用。治后 15 天复查，钩虫卵阴转率 93%。

复方阿苯达唑（每片含阿苯达唑 67mg，噻嘧啶 250mg）。成人和 7 岁以上儿童 2 片，顿服，治疗后 2 周复查钩虫卵阴转率 69.91%。十二指肠钩虫 77.14%，美洲钩虫为 68.29%。

笔记

（三）对症治疗

补充铁剂，改善贫血。贫血一般在治疗2个月左右得以纠正。血象恢复正常后，再继续服用小剂量铁剂2~3个月。孕妇和婴幼儿钩虫病贫血严重，给予小量输血，滴速要慢，以免发生心力衰竭与肺水肿。严重贫血者应予高蛋白和维生素等营养丰富的饮食。

【预防】

1. **管理传染源** 根据感染率高低，采取普遍治疗或选择性人群重点治疗，如对中小学学生，用复方甲苯达唑或阿苯达唑每年进行驱虫，效果较好，有利于阻断钩虫病的传播。

2. **切断传播途径** 加强粪便管理，推广粪便无害化处理。改变施肥和耕作方法，尽量避免赤足与污染土壤密切接触，防止钩蚴侵入皮肤。不吃不卫生蔬菜，防止钩蚴经口感染。

3. **保护易感人群** 重点在于宣传教育，提高对钩虫病的认识，在钩虫病感染率高的地区开展集体驱虫治疗。目前预防钩虫感染的疫苗，尚处于实验研究阶段，还不能用于人体。

（周 智）

参考文献

1. 杨绍基，任红．传染病学．第7版．北京：人民卫生出版社，2008.

2. 陈佳敏．胶囊内镜检查小肠钩虫病9例．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，2011，29(4)：301.

第七节 蛔 虫 病

蛔虫病（ascariasis）是似蚓蛔线虫（*Ascaris lumbricoides*）寄生于人体小肠或其他器官所致的寄生虫病。流行广泛，儿童发病率高。临床表现依寄生或侵入部位、感染程度不同而异。仅限于肠道者称肠蛔虫病（intestinal ascariasis），多无症状，可有不同程度消化道表现。蛔虫钻入胆管、胰腺、阑尾及肝脏等脏器，或蚴虫移行至肺、眼、脑及脊髓等器官，可引起相应的异位病变，并可导致严重并发症。

【病原学】

蛔虫寄生于小肠上段，活体为乳白色或粉红色。雄虫长约15~30cm，雌虫长约20~35cm。雌虫日产卵13万~30万个，分受精卵和未受精卵。未受精卵不能发育，受精卵随粪便排出，在适宜环境发育为含杆状蚴虫卵（感染性虫卵）。幼虫在小肠孵出经第一次蜕皮后，侵入肠壁静脉，经门静脉至肝、右心、肺。在肺泡及支气管经第2次、3次蜕皮逐渐发育成长。感染后8~10天向上移行随唾液或食物吞入，在空肠经第4次蜕皮发育为童虫，再经数周发育为成虫。整个发育过程约10~11周。宿主体内一般有成虫一至数十条，多者达1000条以上。蛔虫寿命约10~12个月。

【流行病学】

（一）传染源

患者及带虫者粪便含受精卵，是主要传染源。猪、犬、鸡、猫、鼠等动物，以及苍蝇等昆虫，可携带虫卵或吞食后排出存活的虫卵，也可成为传染源。

（二）传播途径

主要是吞入感染期蛔虫卵感染。农田劳动等接触污染的泥土，经手入口或生食带活虫卵的

笔记

拌鲜菜、瓜果等容易感染，亦可随灰尘飞扬吸入咽部吞下而感染。

(三) 人群易感性

普遍易感。儿童地上爬行、吸吮手指等易感染。学龄期儿童感染率高。使用未无害化处理的人粪施肥的农村，人口感染率达 50%。

(四) 流行情况

本病是最常见的蠕虫病，世界各地温带、亚热带及热带均有流行。发展中国家发病率高。根据 WHO 专家委员会流行区分级，我国大部分农村属重度（感染率超过 60%）和中度（感染率 20%~60%）流行区。常为散发，也可发生集体感染。

【发病机制与病理解剖】

吞入感染期虫卵后，在小肠孵出幼虫，随血流经肺时其代谢产物和幼虫死亡可产生炎症反应。幼虫损伤毛细血管可导致出血及细胞浸润，严重感染者肺病变可融合成片，支气管黏膜嗜酸性粒细胞浸润、炎性渗出与分泌物增多，导致支气管痉挛与哮喘。成虫寄生在空肠及回肠上段，虫体可分泌消化物质附着于肠黏膜，引起上皮细胞脱落或轻度炎症。大量成虫可缠结成团引起不完全性肠梗阻。蛔虫钻孔可引起胆道、胰管、阑尾蛔虫病等，胆道蛔虫病可并发急性胰腺炎或慢性胰腺炎。蛔虫卵和蛔虫碎片可能与胆石形成有关。

【临床表现】

(一) 蛔蚴移行症

短期内食入大量感染期虫卵污染的食物，蛔蚴肺移行时可有低热、咳嗽或哮喘样发作，嗜酸性粒细胞增多，痰少，偶有血丝。双肺有干啰音。胸片可见肺门阴影增粗、肺纹增多与点状、絮状浸润影。

(二) 肠蛔虫病

多无症状，少数有腹痛与脐周压痛，不定时反复发作。严重感染者有食欲减退、体重下降与贫血等。蛔虫致肠梗阻者常有阵发性腹部绞痛、呕吐，停止排气、排便。可随粪便排出蛔虫。

(三) 异位蛔虫病

蛔虫离开寄生部位至其他器官引起相应病变及临床表现称为异位蛔虫病。除了常见的胆道蛔虫病、胰管蛔虫病、阑尾蛔虫病以外，蛔虫还窜入脑、眼、耳鼻喉、气管、支气管、胸腔、腹腔、泌尿生殖道等。蛔虫某些分泌物作用于神经系统可引起头痛、失眠、智力发育障碍，严重时出现癫痫、脑膜刺激征或昏迷。蛔虫性脑病多见于幼儿，经驱虫治疗后病情多迅速好转。

(四) 过敏反应

蛔虫代谢产物可引起宿主的肺、皮肤、结膜、肠黏膜过敏，表现为哮喘、荨麻疹、结膜炎或腹泻等。

【实验室检查】

(一) 血常规

幼虫移行、异位蛔虫病及并发感染时血白细胞和嗜酸性粒细胞增多。

(二) 病原学检查

粪涂片或饱和盐水漂浮法可查到虫卵。改良加藤法（Katokatz）虫卵查出率较高。超声检查及逆行胰胆管造影有助于胆、胰、阑尾蛔虫病的诊断。

(三) 影像学检查

胆道蛔虫病腹部彩超可显示蛔虫位于扩张的胆总管内或见一至数条 2~5mm 宽的双线状强回声带。胃蛔虫病 X 线钡餐检查，可见胃内有的可变性圆条状阴影。十二指肠蛔虫病 X 线检查

笔记

可见弧形、环形、“弹簧形”或“8”字形影像等。CT 或 MRI 检查主要对胰管内微小蛔虫诊断有一定帮助。

【诊断】

根据流行病学史，哮喘样发作、肺部炎症、嗜酸性细胞增高、腹痛等表现，应考虑蛔虫病可能。粪便查见蛔虫卵，或粪便排出或呕出蛔虫均可确诊。出现胆绞痛、胆管炎、胰腺炎时应注意异位蛔虫病的可能，超声及逆行胰胆管造影有助于诊断。蛔虫性肠梗阻者腹部有条索状肿块，影像学发现蛔虫阴影即可诊断。

【治疗】

（一）驱虫治疗

苯咪唑类药物谱广、高效、低毒，常用阿苯达唑（albendazole）治疗，用法为 400mg，一次顿服，虫卵阴转率达 90%。严重感染者需多个疗程。治疗中偶可出现蛔虫躁动甚至发生胆道蛔虫症。广谱驱虫药伊维菌素（ivermectin）每天服 100μg/kg，连续 2 天，治愈率近 100%。

（二）异位蛔虫病及并发症的治疗

胆道蛔虫病以解痉止痛、驱虫、抗炎治疗为主；蛔虫性肠梗阻可服豆油或花生油，蛔虫团松解后再驱虫治疗，如无效应及时手术治疗。阑尾蛔虫病、急性化脓胆管炎、肝脓肿、出血性坏死性胰腺炎均需及早外科治疗。

【预防】

养成良好卫生习惯，广泛开展卫生知识宣传。做到饭前、便后洗手，不吃未洗净的蔬菜、瓜果。在学校、托幼机构实行普查普治。对粪便进行无害化处理，有利于控制蛔虫病。

（唐　红）

参考文献

1. 杨绍基，任红．传染病学．第 7 版．北京：人民卫生出版社，2008.

2. Ibrarullah M. Biliary ascariasis-role of endoscopic intervention. Tropical gastroenterology, official journal of the Digestive Diseases Foundation, 2011, 32(3): 210-213.

3. Wani I. Intestinal ascariasis in children. World J Surg, 2010, 34(5): 963-968.

第八节　蛲　虫　病

蛲虫病（enterobiasis）是由蠕形住肠线虫（*Enterobius vermicularis*，蛲虫）寄生于人体肠道而引起的传染病。该病分布于世界各地，估计有 2 亿多患者，患者和感染人群主要是儿童。主要症状为肛门周围和会阴部瘙痒。

【病原学】

蛲虫成虫细小，呈乳白色。雌虫长 8~13mm，宽 0.3~0.5mm，体直，尾部尖细；雄虫大小约是雌虫的 1/3，尾部向腹部卷曲，有一交合刺。虫卵为椭圆形，不对称，一侧扁平，一侧微凸，无色透明。在刚排出的虫卵内常有蝌蚪形胚胎，在适宜环境下发育为含幼虫的虫卵，即感染性虫卵。

蛲虫的生活史简单，无外界土壤发育阶段。成虫主要寄生于人体回盲部，头部附着在肠黏

笔记

膜或刺入黏膜深层，吸取营养，并可吞食肠内容物。雄虫交配后死亡，雌虫在盲肠发育成熟后向下移动，在宿主入睡后爬出肛门产卵，每次产卵约 1×10^4 个，产卵后多数雌虫死亡，少数可再回到肛门内，甚至可进入尿道、阴道等。刚排出的虫卵在宿主体温条件下，6 小时即发育为含杆状蚴的感染性虫卵，蛲虫不需中间宿主。虫卵随污染的手、食物等进入人体肠道并发育为成虫。这种自身感染是蛲虫病的特征，也是需多次治疗才能治愈的原因。虫卵亦可在肛门周围孵化，幼虫经肛门逆行进入肠内并发育为成虫，这种感染方式称为逆行感染。

蛲虫虫卵对外界环境的抵抗力较强，一般消毒剂不易将其杀死。在室内阴凉、潮湿不通风的环境中可存活数 2~3 周以上。煮沸、5% 苯酚、10% 甲酚皂溶液及 10% 煤酚皂可杀灭虫卵。

【流行病学】

蛲虫病为世界性疾病，发展中国家的发病率高于经济发达的国家；温带、寒带地区感染率高于热带，尤以居住拥挤、卫生条件差的地区多见。儿童是主要的感染人群，根据流行病学调查，幼儿园儿童的感染率为 40% 左右，有的高达 60%。

(一) 传染源

人是蛲虫唯一的终宿主，患者是唯一的传染源，排出体的虫卵即具有传染性。

(二) 传播途径

蛲虫主要经消化道传播。

1. **直接感染** 虫卵多经手从肛门至口入而感染，为自身感染的一种类型。
2. **间接感染** 虫卵经生活用品及受污染的食品而感染。
3. **通过呼吸道感染** 虫卵可漂浮于空气尘埃中，从口鼻吸入而咽下感染。
4. **逆行感染** 虫卵在肛门周围孵化，幼虫从肛门逆行入肠内而感染。

(三) 易感人群

人对本病普遍易感，但以儿童感染率高。有家庭聚集性。

【发病机制与病理改变】

蛲虫头部可刺入肠黏膜，偶尔可深入黏膜下层，引起炎症及微小溃疡。由于蛲虫寄生期短暂，故肠黏膜病变轻微。蛲虫偶尔可穿破肠壁，侵入腹腔或阑尾，诱发急性或亚急性炎症反应。极少数女性患者可发生异位寄生，如侵入阴道、子宫、输卵管等，引起相应部位的炎症。雌虫在肛门周围爬行、产卵导致局部瘙痒，长期慢性刺激及搔抓产生局部皮肤损伤、出血和继发感染。

【临床表现】

蛲虫病的主要症状为肛门周围和会阴部瘙痒，夜间更甚。由于搔抓致局部炎症、破溃和疼痛。儿童患者常有睡眠不安、夜惊、磨牙等表现，有时有食欲缺乏、腹痛、恶心等消化道症状。侵入尿道可出现尿急、尿频、尿痛与遗尿。侵入生殖道可引起阴道分泌物增多和下腹疼痛不适。偶尔蛲虫可经子宫与输卵管侵入盆腔，形成肉芽肿，易误诊为肿瘤。轻度感染者一般无症状，卫生习惯良好者可自愈。

【实验室检查】

1. **成虫检查** 根据雌虫的生活习性，于患者入睡后 1~3 小时，可在其肛门、会阴、内衣等处找到成虫，反复检查多可确诊。

2. **虫卵检查** 最常用棉签拭子法及透明胶纸粘贴法。一般于清晨便前检查，连续检查 3~5 次，检出率可接近 100%。由于雌虫多不在肠道内产卵，因此粪虫卵检出率小于 50%。

笔记

【诊断】

凡有肛门周围及会阴部瘙痒者均应考虑蛲虫病。家庭内曾有蛲虫感染病例的异位损害患者,也应想到蛲虫病的可能,查到成虫或虫卵可确诊。

【治疗】

驱蛲虫治疗可快速有效治愈,由于感染途径和生活史的特性治疗需重复1~2次。

(一)内服药

可选用以下药物之一进行治疗:

1. **阿苯达唑**(albendazole) 100mg或200mg顿服,2周后重复一次,可全部治愈。

2. **甲苯达唑**(mebendazole) 主要是抑制虫体摄入葡萄糖。成人与儿童剂量相同,剂量为100mg/d,连服3天,治愈率达95%以上。

3. **噻嘧啶、双萘羟酸噻嘧啶(抗虫灵)** 为广谱驱虫药,抑制虫体胆碱酯酶。小儿30mg/kg,成人每次1.2~1.5g,睡前顿服,疗效80%以上。2周重复一次。伊维菌素、三苯双脒也可选用。

4. **中医中药** 以百部、川楝、槟榔等为主的驱蛲汤,每天1剂,连服3天,有效率95%以上。

(二)外用药物

如蛲虫膏、2%氧化氨基汞软膏涂于肛门周围,有杀虫和止痒双重作用。

【预防】

根据本病的流行特点,单靠药物不易根治,需采取综合性防治措施。

(一)控制传染源

发现集体性儿童机构或家庭内感染者,应进行蛲虫感染普查,7~10天重复检查一次,以消除传染源。

(二)切断传播途径

切断传播途径是防治的基本环节之一。要加强个人卫生防护,对污染物品要进行彻底消毒处理。

(龚国忠)

参考文献

1. 陈灏珠. 实用内科学. 第10版. 北京:人民卫生出版社,1999.
2. 陈兴保. 现代寄生虫病学. 北京:人民军医出版社,2002.

第九节 旋毛虫病

旋毛虫病(trichinosis)是旋毛线虫所致的动物源性人畜共患寄生虫病,因生食或半生食含旋毛虫幼虫的肉类而感染。临床主要特征为胃肠道症状、发热、肌肉剧烈疼痛、嗜酸性粒细胞明显增高。幼虫移行至心、肺、脑时,可引起心肌炎、肺炎或脑炎等。

【病原学】

旋毛虫(*Trichinella spiralis*)属于线形动物门,线虫纲,旋毛线虫属(*Trichinella*)。虫体细小,雌雄同体。常寄生于十二指肠及空肠上部,在宿主体内发育过程分为成虫、脱囊期幼虫、移行期

笔记

幼虫和成囊期幼虫4个阶段。人或动物吞食含活幼虫包囊的肉类后，包囊被胃液消化，旋毛虫幼虫自囊中逸出，侵入小肠黏膜绒毛上皮吞食血浆及细胞液，经5~7天，4次蜕皮发育为成虫。雌雄交配后雄虫即死亡。雌虫于交配后第5~7天胎生幼虫。雌虫产幼虫1500~2000条，约4周后从粪便排出。少数幼虫从肠腔排出体外，多数经血循环达全身，此谓为移行期幼虫。幼虫只能在横纹肌发育成长。幼虫穿破微血管进入肌纤维逐渐长大，约4周后在其周围形成梭状包囊，称为囊虫期幼虫。包囊内含2条或以上幼虫，6~18个月后钙化，幼虫死亡，平均寿命5~10年。活成囊期幼虫被宿主吞食后重复其生活史。不同地区的旋毛虫，生物学特性与致病力差异明显。

旋毛虫包囊对外界抵抗力很强，猪肉中的包囊在-15℃环境能存活20天，在-12℃可生活57天。熏烤、腌制、暴晒等加工肉制品不能杀死旋毛虫幼虫。

【流行病学】

(一) 传染源

宿主包括家畜与100余种野生动物。家畜中以猪为主，鼠也是重要的传染源。我国东北与中原地区野外散放养猪，猪食含幼虫包囊的肉屑而感染。狗感染率较高，鼠、猫及熊、野猪、狐、狼等是保虫宿主。

(二) 传播途径

多因生食被感染动物的肉类及其制品而感染，其中生食猪肉感染者超过90%。有部分地区居民将生猪肉丝伴作料调味后食用易受感染。带旋毛虫幼虫或包囊的粪便污染食物或水，被食入后也可导致感染。近年来，由于一些猎奇进食生冷食物原因，在城市引起旋毛虫病也屡有报道。

(三) 易感人群

普遍易感染，主要与生食肉类的饮食习惯有关。感染后有一定免疫力，再感染可无或仅有轻度症状。

(四) 流行情况

本病广泛分布于世界各地。西欧与北美发病率较高。我国云南、西藏、广东、湖南、福建、河北、四川、辽宁、黑龙江、吉林、河南、湖北、广西及香港特区均有发生或流行。

【发病机制与病理解剖】

旋毛虫的致病作用及病情轻重与感染数量、发育阶段、人体免疫反应状态有关。吞食10~20个包囊者可不发病，吞食数千个者发生严重感染，甚至可致命。主要病变是移行期幼虫侵入血流至内脏器官，其机械及代谢产物刺激所致。旋毛虫感染早期IL-3、IL-4等增多，提示还可能与细胞因子有关。

旋毛虫在空肠引起黏膜充血、水肿、灶性出血，但病变常较轻。在各脏器中由于血管损伤，产生急性炎症与间质水肿。旋毛虫病心肌炎为细胞浸润与灶性坏死，继以肌束纤维化，但尚未见其形成包囊，心肌炎并发心衰是本病死亡的主要原因。重度感染者幼虫可侵入中枢神经系统引起脑膜脑炎，皮质下可见肉芽肿性结节。脑脊液偶可查见幼虫。幼虫损伤肺毛细血管可引起灶性出血、水肿甚至支气管肺炎。

感染2~3周后幼虫定居于骨骼肌引起旋毛虫病肌炎，常侵犯膈肌、舌肌、咀嚼肌、肋间肌、颈肌、肱二头肌与腓肠肌等。主要病变依次为：肌肉纤维变性，肌横纹消失，嗜酸性颗粒和肌浆溶解；幼虫死亡后引起肉芽肿反应；在视网膜、胰腺、肝、肾、胎盘、胆囊、乳腺、骨髓及淋巴结等组织内偶可发现旋毛虫幼虫，并造成一定损害出现相应症状。

【临床表现】

笔记

潜伏期为2~45天，多为10~15天。症状轻重与感染虫量成正比。根据临床症状可分3期。

（一）早期

早期为成虫在小肠的阶段，多为肠炎症状，起病第 1 周可有腹泻水样便、腹痛、恶心等表现。本期症状轻而短暂。

（二）急性期

急性期为幼虫移行阶段，于起病第 2 周起，幼虫移行导致中毒过敏症状。畏寒、发热，体温达 38~40℃，弛张热或不规则热，持续 2~4 周，重者可达 6 周。发热时 80% 的患者多有眼睑与面部水肿，严重者下肢水肿。约 20% 病例有荨麻疹或猩红热样皮疹。可有结膜下或指甲下线状出血。突出的是全身肌肉剧烈疼痛、肿胀，硬节感，压痛、触痛明显，以腓肠肌为甚。多为强迫屈曲状态，不敢活动而呈瘫痪样。严重者咀嚼、吞咽及声哑，呼吸和动眼时感疼痛，眼部症状可有视力模糊、复视甚至失明。可并发心肌炎、脑膜脑炎及支气管肺炎。心肌炎者常有心音弱、心动过速、舒张早期奔马律，血压降低或休克，可因心衰突然死亡。脑膜脑炎可有头痛、脑膜刺激征、谵妄甚至昏迷、抽搐、瘫痪等。合并肺炎可有咳嗽、肺部啰音、呼吸困难等；X 线胸片显示肺实质浸润及肺门阴影增大。

（三）恢复期

恢复期为成囊期，病程 1 个月左右，随着肌肉包囊形成，急性期症状逐渐消退，但肌肉疼痛、乏力可持续数月。少数患者仍可并发心衰与神经系统后遗症。

【实验室检查】

（一）一般检查

幼虫移行期白细胞达 $(10\sim20)\times10^9/L$，嗜酸性粒细胞占 20%~40% 或更高。重症者可因免疫功能低下或伴细菌感染而嗜酸性粒细胞无明显增高。

（二）血生化检查

血清肌酸磷酸激酶（CKP）及醛缩酶活性均明显升高。

（三）病原体检查

病程 10 天后腓肠肌或三角肌等压片，镜下可见梭形包囊和活动幼虫。1% 胃蛋白酶和 1% 盐酸消化肌肉组织，离心后检查比压片法阳性率高。肌活检准确，但阳性率仅 50%，尤其病程早期及轻度感染者常为阴性。查见钙化的包囊或幼虫，提示陈旧性感染。

（四）免疫学检查

1. **特异性抗原检测** 单抗与多抗双抗体夹心 ELISA 法测患者血清循环抗原，可作为早期诊断、有无活虫及疗效考核的指标。

2. **特异性抗体检测** 病程早期 IgM 抗体阳性，后期或恢复 IgG 抗体阳性。IgG 抗体可存在较长时间，不能区分现症患者和既往感染。

（五）核酸检测

PCR 扩增血中旋毛虫 DNA，有助于早期诊断和监测。

【诊断】

根据病前 1~2 周生食或半生食感染动物肉类及典型临床表现即可疑诊本病，病原学检查阳性即可明确诊断。

【鉴别诊断】

早期应与食物中毒、菌痢、伤寒、钩端螺旋体病等鉴别；肌肉疼痛剧烈者需与皮肌炎、血管神经性水肿等鉴别。

笔记

【预后】

及时治疗者预后好，常于1~2个月恢复。重度感染并发心肌炎、脑膜脑炎者预后不良。

【治疗】

（一）病原治疗

阿苯达唑（*albendazole*）为首选药物。对各期旋毛虫均有较好的杀虫作用。成人剂量为400~500mg，每天2~3次；儿童剂量为20mg/（kg·d），每天2次，疗程5~7天。常于治疗开始2天后体温下降，4天后体温恢复正常、水肿消失、肌痛减轻。不良反应少而轻，少数于服药后第2~3天因虫体死亡出现异蛋白反应，表现为体温升高（类赫氏反应）。

（二）一般治疗

急性期应卧床休息，维持水、电解质平衡。应用肾上腺皮质激素可以改善症状并防止类赫氏反应。

（三）对症治疗

重症者在病原治疗同时可用。肾上腺皮质激素减轻症状，并可防止类赫氏反应。预防、处理心衰等。

【预防】

（一）加强卫生宣传

不食生或半生熟猪肉或其他动物肉类及其制品。

（二）管理传染源

提倡生猪圈养，饲料加热防猪感染；隔离治疗病猪。灭鼠，防鼠污染猪圈。

（三）严格肉类检验

对屠宰场及私宰猪肉等进行严格检验，未经检验的肉类不得出售。肉类保存无害化。

（韦 嘉）

参考文献

1. Mandell GL，Bennett JE，Dolin R. Principles and Practice of Infetious Disease. 7th ed.New York：Churchill Livingstone，2009.

2. 彭文伟．传染病学．第6版．北京：人民卫生出版社，2004.

3. 杨绍基，任红．传染病学．第7版．北京：人民卫生出版社，2008.

第十节 肠绦虫病

肠绦虫病（intestinal cestodiasis）是由寄生于人体小肠中的各种绦虫（cestode，tapeworm）所引起的一类肠道寄生虫病。其中以猪带绦虫（*Taenia solium*）和牛带绦虫（*Taenia saginata*）最为常见。人多因进食含活囊尾蚴的猪肉或牛肉而被感染。

【病原学】

绦虫属扁平动物门的绦虫纲（*Class cestode*），寄生于人体的绦虫属于多节绦虫亚纲中的圆叶目（*Cyclophyllidae*）和假叶目（*Pseudophyllidea*）。绦虫雌雄同体，人是猪带绦虫、牛带绦虫和短膜

笔记

壳绦虫的终宿主。在我国最常见的是猪带绦虫和牛带绦虫，其次为膜壳绦虫。

猪或牛带绦虫成虫为乳白色，扁长如带状，分为头节、颈节、体节三部分。头节为其吸附器，上有四个吸盘，猪带绦虫头节上还有两排小钩，颈节为其生长部分，体节分为未成熟、成熟和妊娠三种节片。猪带绦虫成虫长2~4m，牛带绦虫为4~8m。成虫寄生于人体小肠上部，头节多固定于十二指肠或空肠，妊娠节片内充满虫卵，可随粪便一同排出，中间宿主猪或牛吞食后，虫卵在十二指肠内经消化液作用24~72小时后孵出六钩蚴（oncosphere），六钩蚴钻破肠壁，随淋巴、血液散布至全身，主要在骨骼肌内经60~72天发育成囊尾蚴（cysticerci）。含囊尾蚴的猪肉俗称"米猪肉"。人进食含活囊尾蚴的猪肉或牛肉后，囊尾蚴在体内经10~12周发育为成虫。人体也可成为猪带绦虫的中间宿主，误食其虫卵后，可患囊尾蚴病（cysticercosis）。

猪带绦虫与牛带绦虫生活史相同。猪带绦虫在人体内可存活25年以上。牛带绦虫可达30~60年以上。

短膜壳绦虫成虫体长约数十至数百毫米，寄生于人体小肠内，无须中间宿主，虫卵从粪便中排出后即具有传染性，可致人与人之间传播，也可引起人体内源性自身感染。虫卵被吞入后经2~4周发育成熟，成虫寿命2~3个月。

【流行病学】

（一）传染源

感染猪或牛带绦虫病的患者是该病的传染源。从粪便中排出的虫卵分别使猪或牛感染而患囊尾蚴病，鼠是短膜壳绦虫的保虫宿主，也是短膜绦虫病的传染源。

（二）传播途径

人进食生的或未熟的含活囊尾蚴的猪肉或牛肉而感染，或因生尝肉馅、生肉，吃火锅肉片、未熟透烤肉而感染。生、熟食炊具不分也可致熟食被污染活囊尾蚴而使人感染。短膜壳绦虫可因手或饮食污染而传播。

（三）易感人群

普遍易感，猪或牛带绦虫病以青壮年居多，男多于女，短膜壳绦虫病多见于儿童。

（四）流行情况

呈世界性分布，在我国分布较广，猪带绦虫病散发于华北、东北、西北一带，地方性流行仅见于云南；牛带绦虫病于西南各省及西藏、内蒙古、新疆等地均有地方性流行；短膜壳绦虫病主要见于华北和东北地区。肠绦虫病有家庭聚集现象。

【发病机制与病理解剖】

猪带绦虫头节具有小钩，对肠黏膜损伤较重，甚至可穿透肠壁引起腹膜炎。成虫移行可致异位寄生。牛带绦虫仅以吸盘吸附于小肠黏膜上，吸盘可压迫并损伤肠黏膜，局部有轻度亚急性炎症反应。多条绦虫寄生偶可因虫体结团造成部分性肠梗阻。短膜壳绦虫寄生于人体小肠，其头节吸盘、小钩及体表的微毛对肠黏膜均有明显损伤，成虫可致肠黏膜坏死、出血、浅表溃疡，幼虫可致肠微绒毛肿胀引起小肠吸收与运动功能障碍，本病可致反复自身感染，故感染严重。

【临床表现】

各绦虫病潜伏期不相同。猪或牛带绦虫潜伏期8~12周，短膜壳绦虫病2~4周。猪或牛带绦虫症状多轻微，一般以粪便中出现白色带状妊娠节片（gravid proglottid）为最初的唯一症状。临床症状可有上腹部或脐周疼痛，常伴恶心、呕吐、消化不良、腹泻、食欲改变等消化系统症状，偶见神经过敏、失眠、磨牙、癫痫样发作与晕厥等神经精神系统症状。猪带绦虫病患者中有2.3%~25%因自身感染而并发囊尾蚴病。牛带绦虫妊娠节片蠕动能力强，常自患者肛门自行爬

笔记

出，在肛周短时间蠕动，滑落至会阴或大腿部，几乎所有患者都有肛门瘙痒不适感。牛带绦虫病重要的并发症有肠梗阻与阑尾炎，多因链体或节片阻塞所致。短膜壳绦虫病症状较轻，但感染严重时，特别是儿童患者，除消化系统症状与上述相同，常有头晕、失眠、烦躁、易激动、惊厥、腹痛、腹泻、恶心、食欲下降、轻度乏力等症状。

【实验室检查】

(一) 血象

白细胞总数大多正常，血嗜酸性粒细胞可轻度增高，多出现在病程早期。

(二) 虫卵检查

粪便或肛门拭子监测阳性率较低，不能鉴别虫种。

(三) 妊娠节片检查

采用压片法检查绦虫妊娠节片内子宫的分支数目及形状可鉴别虫种，猪带绦虫为7~13个，呈树枝状，牛带绦虫为15~30个，呈对分支状。

(四) 头节检查

驱虫治疗后24小时后，留取全部粪便检查头节可帮助考核疗效和鉴别虫种，头节被驱出表明治疗彻底，据头节形状及小钩有无可区分虫种。

(五) 免疫学检查

用虫体匀浆或虫体蛋白质作抗原进行皮内试验、环状沉淀试验、补体结合试验或乳胶凝集试验可检测出体内抗体，阳性率为73.7%~99.2%；用酶联免疫吸附试验可检测宿主粪便中特异性抗原，敏感性达100%，且具有高度特异性，与蛔虫、钩虫和鞭虫无交叉反应。

(六) 分子生物学检查

DNA-DNA斑点印迹法可用于检测绦虫卵，近年来，聚合酶链反应（PCR）可扩增粪便中虫卵或虫体的种特异性DNA序列，用于检测人体内的猪或牛带绦虫成虫。近年来，新发展的环状介导等温DNA扩增（LAMP）技术是一种新的核酸扩增方法，它能够高特异性、高效、快速地进行虫卵或虫体核酸的扩增，大大提高了特异性与敏感性。

【诊断】

有生食或半生食猪肉或牛肉史，尤其是来自流行地区者应注意，呕吐或粪便排出白色带状节片者，即可诊断。粪便或肛拭涂片检查发现绦虫卵时即可确诊为绦虫病，检查妊娠节片内子宫分支数目及形状有助于鉴别虫种。

【鉴别诊断】

主要为各型绦虫病间的鉴别，免疫学与分子生物学检查亦可协助诊断。

【治疗】

目前治疗肠绦虫病的药物较多，主要为驱虫治疗，疗效多显著，可痊愈。

1. 吡喹酮（praziquantel） 是广谱驱虫药物，对各种绦虫病疗效均好，为首选药物。猪或牛带绦虫病剂量为15~20mg/kg，短膜壳绦虫按25mg/kg，清晨空腹顿服，有效率在95%以上。其杀虫机制主要是损伤破坏虫体皮层表面细胞，使其体表膜对钙离子通透性增高，引起虫体肌肉麻痹与痉挛，颈部表皮损伤，进而破溃死亡。不良反应轻，如头晕、腹痛、恶心等，停药后自行缓解。

2. 苯咪唑类 能抑制绦虫摄取葡萄糖，使虫体内源性糖原耗竭，导致能量不足，虫体死亡而随肠蠕动从粪便排出。甲苯达唑（mebendazole），又称甲苯咪唑，剂量为每次300mg，每天2次，疗程3天，疗效较好，不良反应少。阿苯达唑（albendazole）疗效优于甲苯达唑，剂量为每天8mg/kg，疗

笔记

程3天，不良反应轻。但动物实验表明该类药有致畸作用，故孕妇不宜使用。

3. 氯硝柳胺（niclosamide） 即灭绦灵，抑制绦虫线粒体氧化磷酸化，直接口服不易吸收，成人清晨空腹1次口服2g，儿童1g，嚼碎后小量开水送服用。孕早期妇女禁用。

【预防】

（一）控制传染源

在流行区开展普查普治，对绦虫病患者进行早期和彻底驱虫治疗，加强人粪管理，防止猪牛感染。

（二）切断传播途径

严格进行肉类检疫，禁止带囊尾蚴的肉类上市。改变生食肉类的不良习惯，生熟砧板、厨具应分开。在绦虫病地方性流行区，可对猪和牛采用氯硝柳胺进行预防性治疗，化学预防效果显著。

（谢 青）

参考文献

1. 马亦林，李兰娟. 传染病学. 第5版. 上海：上海科学技术出版社，2011.
2. Nkouawa A. Loop-mediated isothermal amplification method for differentiation and rapid detection of Taenia species. J Clin Microbiol，2009，47（1）：168-174.
3. Jeon HK. Differential diagnosis of taenia asiatica using multiplex PCR. Exp Parasitol，2009，121（2）：151-156.

第十一节 囊尾蚴病

囊尾蚴病（cysticercosis），又称囊虫病、猪囊尾蚴病，由猪带绦虫幼虫（囊尾蚴，cysticerci）寄生于人体各组织器官所致的疾病，为较常见的人畜共患病。人因吞食猪带绦虫卵而被感染。患囊尾蚴病的猪肉被称为“米肉”或“豆肉”。囊尾蚴可侵入人体各器官引起病变，其临床症状常因寄生部位及感染程度不同而异，其中以脑囊尾蚴病最为严重，甚至危及生命，该病危害性极大。

【病原学】

人既是猪带绦虫的唯一终宿主，又是其中间宿主。猪带绦虫成虫可引起肠绦虫病，而猪带绦虫幼虫囊尾蚴可引起囊尾蚴病。猪带绦虫卵经口感染后在胃和小肠经消化液作用后，卵胚膜内的六钩蚴（oncosphere）脱囊孵出，钻入肠壁，经血液散布于全身，约3周后在组织内发育至1~6mm大小，并出现头节，9~10周时发育成为有感染性的囊尾蚴。囊尾蚴按其形态和大小可分为3型：纤维素型（cysticercus celluloses）、葡萄状型（cysticercus racemosus）和中间型（intermediate form cysticercus）。纤维素型最常见，位于皮下结缔组织而得名，脑囊尾蚴患者中以该型多见。葡萄状型较大，直径约4~12cm，其特征是肉眼看不见头节。仅见于人的脑部，其中间宿主（猪）中未见。寄生于人体的囊尾蚴寿命一般在3~10年，长者可达20年或更久，虫体死后多发生纤维化和钙化。

【流行病学】

本病呈世界性分布，以中非、南非、拉丁美洲、东亚、南亚的发展中国家为甚，东欧与西欧次

笔记

之。我国分布广泛,34 个省、市、自治区均有不同程度的发生和流行,其中以东北、西北、华北和西南等地发病率较高。农村发病率高于城市,以散发病例居多。含囊尾蚴的肉制品流入非流行区时可导致居民感染猪带绦虫病、继而发生家畜囊尾蚴病,形成新的流行区。本病在有吃生猪肉习惯的地区或民族中甚为流行,因此,该病的流行与饮食习惯、卫生环境等密切相关。

(一) 传染源

猪带绦虫病患者是囊尾蚴病的唯一传染源。患者粪便排出的虫卵对其自身和周围人群均具有传染性。猪带绦虫寄生在人体小肠内的寿命较长,感染期限越长,发生该病的危险性也越大。

(二) 传播途径

吞食猪带绦虫卵经口感染为主要传播途径。感染方式分为两种:

1. 自体感染 患者手指污染本人粪便中虫卵经口感染(外源性感染);或患者因呕吐逆蠕动使绦虫妊娠节片反流至十二指肠或胃,虫卵经消化液作用、六钩蚴孵出所致(内源性感染),这种方式感染程度较重,囊尾蚴可遍布全身肌肉、皮下组合和脑部。

2. 异体感染 患者因食用被猪带绦虫虫卵污染的蔬菜、饮用水或与猪带绦虫患者密切接触经口吞食虫卵所致。

(三) 易感人群

人群普遍易感,患者以 21~40 岁青壮年为主,男女比为(2~5):1,以农民居多,近年来儿童和城市居民患病率有所增加。

(四) 流行情况

本病呈世界分布,特别是在有吃生猪肉习惯的地区或民族中流行,以拉丁美洲、非洲北部及东南亚洲等发展中国家为多见。我国分布相当广泛,34 个省、市、自治区具有不同程度的发生和流行。猪带绦虫流行地区均可见囊尾蚴病的散发病例。农村发病率高于城市,多为散发病例。发病与食肉习惯、饮食卫生及个人卫生习惯有密切关系。

【发病机制与病理解剖】

猪带绦虫卵通过自体感染或异体感染的方式进入宿主的胃、十二指肠,在消化液和胆汁的作用下,六钩蚴自胚膜孵出,钻入肠黏膜,通过小血管进入血液循环至全身各组织器官,一般从吞食虫卵到囊尾蚴形成约需 2~3 个月。六钩蚴侵入组织后引起局部炎症反应,初期为中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润,之后以浆细胞和淋巴细胞为主,伴有炎症介质的释放,如 IL-2、IL-12、IFN 等,出现成纤维细胞增生。随后巨噬细胞及上皮样细胞开始出现,但炎性细胞仍以嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润为主,在炎性细胞外层开始出现结缔组织增生。细胞因子及内源性炎症介质同时进入虫体囊壁,囊壁增厚,囊液变浑浊,头节消失,虫体进一步胀大,死亡,被纤维被膜包裹,形成肉芽肿或液化为脓肿,最终形成肉芽肿,钙盐沉着形成钙化灶。囊尾蚴在生活过程中不断向宿主排泄代谢产物及释放毒素类物质,使宿主产生不同程度的损害。另外,囊尾蚴在生长发育过程中需要从宿主体内获取一定量的糖、蛋白质、脂肪、维生素及其他一些物质,从而引起宿主营养缺乏,影响机体的正常生长发育。六钩蚴一般在体内经 2~3 个月形成囊尾蚴。囊尾蚴的形成是囊尾蚴与宿主组织炎症反应相互间不断作用的病理生理演变过程。病变程度因囊尾蚴的数量、寄生部位及局部组织反应不同而异,整个过程约为 10~20 年。同一患者反复感染可同时出现不同的感染阶段。

脑组织是囊尾蚴寄生的常见部位,病变也最为严重。多发生在灰质、白质交界处,以额、颞、顶、枕叶为多,常引起癫痫发作。可分为四型:大脑型囊尾蚴由脉络丛进入脑室及蛛网膜下腔可引起脑室扩大,病变多位于灰质、白质交界处,较大的囊尾蚴呈占位性病变;脑室型病变寄生在脑室,常为多个,多发生间歇性脑积水;脑膜型囊尾蚴位于软脑膜下、蛛网膜下隙或颅底,颅底的葡萄状囊尾蚴易破裂引起脑膜炎,炎症引起脑膜粘连,可阻塞脑底池导致脑积水;混合型则是包

笔记

括了前三种类型，即大脑型、脑室型或脑膜型同时存在。近年来发现脑囊尾蚴的囊液内异体蛋白抗原可达较高水平，其释放的异体蛋白在脑组织中可产生明显炎症反应，石灰小体是囊尾蚴崩解后形成脓肿的重要依据，可作为脑囊尾蚴病的诊断依据。寄生于眼部的囊尾蚴常在视网膜、玻璃体、眼肌、眼结膜下等处引起相应病变和功能失常。

【临床表现】

潜伏期约为 3 个月至数年，5 年内居多。大多数被感染者在临床上无明显症状。临床表现根据囊尾蚴寄生部位、数量及人体组织局部反应而不同。根据寄生部位不同可分为脑囊尾蚴病、眼囊尾蚴病及皮下组织和肌肉囊尾蚴病。

(一) 脑囊尾蚴病

临床表现轻重不一，以癫痫发作最为常见，占囊尾蚴病总数的 60%~90%，根据囊尾蚴寄生部位及病理变化的不同分为以下 4 型：

1. **皮质型**　占脑囊尾蚴病的 84%~100%，多寄生在运动中枢的灰质与白质交界处，多无症状。若寄生在运动区，以癫痫为突出症状，可出现局限性或全身性短暂抽搐或持续状态。严重感染者颅内压升高，出现恶心、呕吐、头痛等症状。病程达数月至数年不等。

2. **脑室型**　以第四脑室多见，囊尾蚴阻塞脑室孔，早期表现为颅内压升高，囊尾蚴悬于室壁，患者在急转头时刻突发眩晕、呕吐或循环呼吸障碍而猝死，或发生小脑扁桃体疝，称活瓣综合征（又称布伦斯征，Brun 征）或体位改变综合征。

3. **蛛网膜下隙型或颅底型**　主要病变为囊尾蚴性脑膜炎，局限在颅底后颅凹。初期有低热、头痛、呕吐、颈强直等颅内压增高症，以及眩晕、听力减退、耳鸣及共济失调等，预后较差。

4. **混合型**　以上三型混合存在，其中以皮质型和脑室型混合存在的症状最重。

(二) 眼囊尾蚴病

眼囊尾蚴病占囊尾蚴病的 1.8%~15%，可寄生在眼内的任何部位，常为单侧感染，以玻璃体及视网膜下多见，症状轻者可有视力下降、视野改变、结膜损害、虹膜炎、角膜炎等，重者可致失明，裂隙灯或 B 超检查可见视网膜下或玻璃体内的囊尾蚴蠕动。囊尾蚴存活时症状轻微，若虫体死亡则产生严重视网膜炎、脉络膜炎、化脓性全眼炎等，发生视网膜脱离、白内障等。

(三) 皮下组织和肌肉囊尾蚴病

约 1/2 的囊尾蚴患者有皮下囊尾蚴结节，多呈圆形或卵圆形，直径 0.5~1.0cm，质地较硬有弹性，数目多少不一，从几个到成百上千个，与周围组织无粘连和压痛，表面也无色素沉着和炎症反应。以头颈和躯干较多，四肢较少，手足罕见。少数严重感染者可感觉肌肉酸痛、发胀，并引起假性肌肥大。囊尾蚴死后发生钙化，X 线检查可见钙化阴影。

【实验室及辅助检查】

(一) 常规检查

1. **血象**　多数患者外周血象正常，少数患者嗜酸性粒细胞轻度升高。

2. **脑脊液**　脑囊尾蚴病颅内压升高型患者脑脊液压力明显升高，细胞数 $(10\sim100)\times10^6/L$，以淋巴细胞增多为主，蛋白含量升高，糖和氯化物多正常。

(二) 病原学检查

1. **粪便检查**　在合并猪绦虫病的患者粪便中可找到虫卵或结节。

2. **皮下结节活组织检查**　皮下及肌肉囊尾蚴病患者可做皮下结节活检，找到猪囊尾蚴可直接确诊。

(三) 免疫学检查

采用猪囊尾蚴液纯化后作为抗原与患者血清或脑脊液行皮内试验（ID）、间接血凝试验

笔记

(IHA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)、酶免疫测定(EIA)等，检测短程特异性 IgG4 抗体具有较高的敏感性和特异性，但亦有假阳性和假阴性结果，故临床诊断应慎重，其中 ID 敏感性较好，但特异性不高，常用于临床初筛或流行病学调查。治疗前后血清及脑脊液进行 IHA、ELISA、囊尾蚴循环抗原(CAg)、短程抗体 IgG4 检测，结果表明以上方法对囊虫病诊断具有一定敏感性，但由于抗体可持续数年，因此，IHA、ELISA 不可作为疗效考核指标，而 Cag 和短程抗体 IgG4 可作为疗效考核指标。

(四) 分子生物学检查

采用基因重组技术，构建来源于猪囊尾蚴 mRNA 的 cDNA 文库，以患者和病猪的血清为探针，从 cDNA 文库中筛选出目的克隆 cCL 等，以 cCL 融合蛋白作为抗原，具有高度特异性和敏感性。

(五) 影像学检查

1. 头颅 CT 及 MRI 检查 对脑囊尾蚴病诊断与定位具有重要价值，CI 能显示直径 <1cm 的囊性低密度灶，注射对比增强剂后，病灶周围可见环行增强带为包膜与炎症水肿区，同时可见脑室扩大、钙化灶等，CT 可确诊大部分脑囊尾蚴病。头颅 MRI 检查对脑内囊尾蚴的数量、范围、囊内头节的检出率明显高于 CT，更易发现脑室及脑室孔处病灶，故临床上高度疑诊脑囊尾蚴病而 CT 表现不典型或未见异常者，应行颅脑 MRI 检查，但对钙化灶的敏感性低于 CT。MRI 还可鉴别囊尾蚴的死活，更易查获脑室内和脑室孔部位的病变，对指导临床治疗和疗效考核有重要价值。

2. X 线检查 囊尾蚴患者若病程超过 10 年，X 线检查可发现肌肉组织中椭圆形囊尾蚴钙化阴影，但出现时间晚，阳性率低，缺乏早期诊断价值。同时在肺野中还可见散在黄豆大小阴影，分布在两侧下肺野。

3. 脑室造影 脑室型患者可见梗阻性脑积水，第四脑室梗阻部位有充盈缺损，残影随体位改变。

4. 检眼镜、裂隙灯或 B 超检查 对疑诊眼囊尾蚴病患者应行检眼镜、裂隙灯或 B 超检查，若发现视网膜下或眼玻璃体内囊尾蚴蠕动，即可确诊。B 超检查皮下组织和肌肉囊尾蚴结节可显示圆形或卵圆形液性暗区，轮廓清晰，囊壁完整光滑，囊内可见一强回声光团，居中或位于一侧。

(六) 病理检查

皮下结节应常规做活组织检查，病理切片中见到囊腔中含囊尾蚴头节可确诊。

【诊断】

流行病学资料是本病的重要参考，并根据临床特征及影像学检查作出诊断。

(一) 流行病学资料

在流行区进食生的或未熟透猪肉，询问患者既往有无肠绦虫病史，曾否在粪便中发现带状节片等。

(二) 临床表现

皮下组织和肌肉囊尾蚴病及眼囊尾蚴病较易诊断。脑囊尾蚴病临床表现多样且无特异性，诊断较困难，凡有癫痫发作、颅内压增高表现及其他神经精神系统症状者，特别是有在流行区逗留和生活史者应考虑本病。

(三) 实验室及影像学检查

外周血可见嗜酸性粒细胞升高，脑脊液中可见嗜酸性粒细胞及异常粒细胞有参考意义。粪便中发现节片或虫卵者有诊断价值。皮下和肌肉囊尾蚴病通过皮下结节活组织病理检查可确诊。眼囊尾蚴病通过检眼镜、裂隙灯或 B 超检查可发现。头颅 CT 或 MRI 检查的特征性改变有助于脑囊尾蚴病的诊断。各项免疫学检查也可作为诊断的参考和疗效考核的指标。

【鉴别诊断】

本病临床表现多样，脑囊尾蚴病应与原发性癫痫、结核性脑膜炎、隐球菌性脑膜炎、病毒性脑膜炎、脑血管疾病、神经性头痛等相鉴别。皮下组织和肌肉囊尾蚴病应与皮脂囊肿、多发性神经纤维瘤、肺吸虫病皮下结节、神经纤维瘤等鉴别。眼囊尾蚴病应与眼内肿瘤、眼内异物、葡萄膜炎、视网膜炎等鉴别。

【治疗】

目前，大量临床研究结果证实吡喹酮和阿苯达唑是抗囊尾蚴的主要药物，适用于活动期及部分退化死亡期的囊尾蚴，皮下肌肉型及脑囊尾蚴病均有较好效果。在非活动期及部分退变期的囊尾蚴无须抗虫治疗。眼囊尾蚴病以手术摘除为宜，不应采取药物治疗。在用药治疗脑囊尾蚴、皮下肌肉型囊尾蚴之前需除外眼囊尾蚴病，并行头颅 CT 或 MRI 检查，以明确脑内囊尾蚴的数量、部位，制订合适的治疗方案。即使对没有脑囊尾蚴病症状的皮肤、肌肉囊尾蚴病患者，也不能绝对排除脑组织中囊尾蚴的存在，因此，对囊尾蚴病患者应作头颅 CT 或 MRI 检查，患者必须住院并在严密监测下进行杀虫治疗。

（一）病原治疗

1. 阿苯达唑（albendazole）　本药对皮下组织和肌肉、脑囊尾蚴病均有良好疗效，目前已成为治疗重型脑囊尾蚴病的首选药物。常用剂量与疗程为每天 15~20mg/kg，分 2 次口服，治疗 10 天为一疗程。脑型患者间隔 2~3 周后重复 1 个疗程，一般需要 2~3 个疗程。治疗后随访 4~6 个月皮下结节仅剩 0.7%~3.5%，脑型患者治疗后随访临床症状好转或消失者占 84.57%。不良反应主要有头痛、低热，少数有视力障碍、癫痫等，个别患者反应较重，可发生脑疝或过敏性休克。上述不良反应多发生在服药后 2~7 天，持续 2~3 天，也有少数患者在第 1 疗程结束后 7~10 天才出现反应。第 2 疗程不良反应发生率明显减少且减轻。

2. 吡喹酮（praziquantel）　本药可穿过囊尾蚴的囊壁，具有强烈杀死囊尾蚴的作用，疗效较阿苯达唑强而迅速，不良反应发生率高且严重。当虫体大量死亡后可释放异体蛋白，引起强烈变态反应，尤其在脑囊尾蚴病患者中反应更为强烈，有发生脑疝的危险。根据不同类型囊尾蚴病可采取不同的治疗方案。治疗皮下肌肉型患者，成人总剂量为 120mg/kg，每天量分 3 次口服，连用 3~5 天为一疗程。经治疗后皮下结节逐渐缩小，1~2 个月内消失。囊尾蚴性假性肥大者，可重复 1~2 个疗程。脑囊尾蚴病患者的治疗剂量与脑内囊尾蚴的部位及数量有关。通常治疗脑型患者，总剂量为 200mg/kg，每天量分 3 次口服，连用 10 天为一疗程。若为多发性或弥漫性者同时伴有皮下肌肉囊尾蚴病、颅内压升高时，应谨慎应用，先进行眼底检查及颅内压测定，不宜过早用药。颅内压升高者先用地塞米松及甘露醇静脉滴注，降低颅内压，待眼底视神经乳头水肿明显好转后再运用吡喹酮小剂量治疗。间隔 3~4 个月重复 1 个疗程，通常需治疗 2~3 个疗程。该法疗效较好，疗程结束后随访 6 个月约 2/3 的患者癫痫停止发作，神经精神症状多得到控制及改善。但此药的缺点是不良反应太大，因其杀虫作用迅速，虫体死亡后，囊结周围的炎症反应和水肿明显加重，出现原有症状加剧，颅内压明显增高，甚至个别病例治疗后因发生脑疝而死亡，因此在运用该药的过程中，应密切观察，注意颅内压的增高，在给药前应先测颅压，必要时先给予降颅内压的药物，有人主张同时应用肾上腺皮质激素。不良反应主要有头痛、恶心、呕吐、皮疹、精神异常等。少数可出现心悸、胸闷等症状，心电图显示 T 波改变和期外收缩，一过性转氨酶升高。偶见室上性心动过速、心房纤颤。

最近研究显示以上两药可联合应用治疗脑囊尾蚴病，可显著提高治愈率。

（二）对症治疗

对颅内压增高者，可先给予 20% 甘露醇 250ml 静脉滴注，加用地塞米松 5~10mg，每天 1 次，

笔记

连用3天后再行病原治疗，药物治疗期间应常规使用地塞米松和降颅内压药物，必要时应行颅脑开窗减压术或脑室分流术降低颅内压。发生过敏性休克时可用0.1%肾上腺素1mg皮下注射，儿童酌减，同时用氢化可的松200~300mg加入葡萄糖液中静脉滴注。对癫痫发作频繁者，可酌量使用地西泮、异戊巴比妥钠及苯妥英钠等药物。

(三) 手术治疗

脑囊尾蚴病患者，尤其第三、第四脑室内囊尾蚴多为单个者应采用手术摘除。眼囊尾蚴病患者应予手术摘除眼内囊尾蚴，以免虫体被吡喹酮等药物杀死后引起全眼球炎而导致失明。皮下组织和肌肉囊尾蚴病发生部位表浅且数量不多时，也可采用手术摘除。

【预防】

针对囊尾蚴病，应采取预防为主，预防、治疗相结合的综合防治措施。

(一) 控制传染源

在流行区开展普查普治，彻底治疗猪带绦虫病患者，并对感染绦虫病的猪尽早行驱虫治疗，这是消灭传染源和预防囊尾蚴病发生的最根本措施。

(二) 切断传播途径

猪带绦虫是本病的唯一传染源，需彻底切断人与猪之间的传播途径，加强开展健康教育宣传工作，改变不良卫生习惯，不吃生的或未熟透的猪肉，不喝生水，饭前便后勤洗手，同时相关部门应加强屠宰场的管理及卫生检疫制度，防止“米猪肉”流入市场，并加强粪便的无害化处理、改善生猪的饲养方法，以彻底切断本病的传播途径。

(谢 青)

参考文献

1. 马亦林，李兰娟. 传染病学. 第5版. 上海：上海科学技术出版社，2011.

2. 杨绍基，任红. 传染病学. 第7版. 北京：人民卫生出版社，2008.

3. Sinha S. Intraventricular neurocysticercosis: a review of current status and management issues. Br J Neurosurg, 2012, 26(3): 305-309.

第十二节 棘球蚴病

棘球蚴病(echinococcosis)是棘球绦虫的蚴虫寄生于人体引起的寄生虫病，也称包虫病。棘球绦虫有16种，已确认的有细粒棘球绦虫(*Echinococcus granulosus*)、泡型棘球绦虫(*E. alveolaris*)、伏氏棘球绦虫和少节棘球绦虫4种，其蚴虫分别引起细粒棘球蚴病(echinococcosis granulosus)、泡型棘球蚴病(echinococosis alveolaris)、伏氏棘球蚴病和少节棘球蚴病。棘球蚴病分布于全球广大牧区，在人与动物之间传播。伏氏棘球蚴病和少节棘球蚴病主要分布于中美洲及南美洲。我国流行的人体棘球蚴病有细粒棘球蚴病(又称囊型棘球蚴病)和泡型棘球蚴病。

一、囊型棘球蚴病

囊型棘球蚴病(cystic hydatidosis)是感染细粒棘球绦虫的蚴虫所引起的疾病，多见于肝脏，其次是肺部、大脑等。

笔记

【病原学】

细粒棘球绦虫寄生于终宿主犬、狼等动物小肠内，虫体长约 3~6mm，由头节、颈节及幼节、成节、孕节各 1 节组成。头节有顶突及 4 个吸盘。顶突上有两圈钩。孕节的子宫内充满虫卵。虫卵圆形，棕黄色，两层胚膜，内有辐射纹。成熟后孕节自宿主肠道排出前后，其子宫破裂排出虫卵。虫卵对外界抵抗力较强，在室温水中可存活 7~16 天，干燥环境可存活 11~12 天；在水果、蔬菜中不易被化学消毒剂杀死。

细粒棘球绦虫的宿主广泛。在我国终宿主主要是犬，中间宿主主要是羊、牛及骆驼等。人摄入虫卵也可成为其中间宿主。虫卵随犬粪排出体外，污染皮毛、牧场、蔬菜、水源等，被羊或人摄入后经消化液作用，在十二指肠内孵化成六钩蚴。六钩蚴穿入肠壁末梢静脉，随血流进入肝脏，发育成囊状的棘球蚴。受染动物的新鲜内脏被犬吞食后，囊中的头节在犬小肠内经 3~10 周发育为成虫，完成其生活循环。

棘球蚴囊壁由外层透明的角质层和内层生发层组成，外层为宿主组织反应所形成的纤维包膜。生发层为具有生殖能力的胚膜组织，其内壁可芽生出许多小突起，并逐渐发育成生发囊，脱落后即为子囊；子囊内可产生几个头节，称为原头蚴；原头蚴从囊壁破入囊液中，称为囊砂；子囊内又可产生孙囊。囊内同时存在祖孙三代棘球蚴，并充满囊液。棘球蚴大小受寄生部位组织的影响，一般为 5cm 左右，也可达 15~20cm。在体内可存活数年至 20 年。

【流行病学】

（一）传染源

犬是细粒棘球绦虫最适终宿主和主要传染源。流行区犬感染率为 30%~50%。狼和狐等主要是野生动物中间的传染源。牧区绵羊是主要的中间宿主，绵羊感染率达 50%~90%。羊群放牧需养犬防狼。犬 - 羊循环株是最主要的病原。犬因吞噬绵羊等含包虫囊的内脏，感染严重，肠内的虫可达数百至数千条，粪便中的虫卵常污染全身皮毛，与其密切接触容易受感染。

（二）传播途径

人与流行区犬密切接触，虫卵污染手经口感染。如犬粪中虫卵污染蔬菜、水源，也可导致感染。在干旱多风地区，虫卵随风飘扬吸入也有感染的可能。

（三）易感性

人群普遍易感，与环境卫生和不良卫生习惯有关。多在儿童期感染至青壮年发病。以牧民或农民为多。男女发病率无明显差异。

（四）流行情况

呈世界性分布，尤以澳大利亚、阿根廷、法国、土耳其、意大利等畜牧业为主的国家多见。我国主要流行或散发于西北、华北、东北、西南牧区 23 个省区，以新疆、青海、西藏、宁夏、内蒙古、甘肃、四川及陕西等省区多见。在西北 5 省区的流行区，人群患病率为 0.6%~4.5%。

【发病机制与病理解剖】

虫卵被吞入后在人体肝脏形成棘球蚴囊，少数经肝静脉和淋巴液达肺、心、脑、肾等器官。棘球蚴致病主要是机械性压迫，其次是其囊破坏引起异蛋白过敏反应。随着病变体积逐渐增大，压迫周围组织和细胞逐渐明显，引起病变，影响其功能或压迫邻近脏器产生相应症状。

棘球蚴生长缓慢。六钩蚴在肝内沉着后第 4 天发育至 40μm 大小；第 3 周直径约 250μm，可见囊泡；第 5 个月达 1cm，分化为角质层与生发膜。此后每年生长约 1cm，一般达 10cm 才出现症状，20cm 才出现囊性包块。从感染到出现症状常需 10 年或以上。肝棘球蚴逐渐长大时肝内胆小管被压迫，并可被包入外囊之中；有时胆小管因压迫坏死，胆汁可经破裂处进入囊腔，使

笔记

子囊与囊液呈黄色，并可继发细菌感染。

肺细粒棘球蚴囊生长较快，1年可增长4~6cm。肺棘球蚴可破入支气管，角皮层旋转收缩使内面向外翻，偶可生发层与头节及囊液一起咳出，易并发感染；破入细支气管，空气进入内外囊之间即可呈新月状气带。大量囊液与头节破入浆膜腔可引起过敏性休克与继发性棘球蚴囊肿。

【临床表现】

潜伏期为10~20年。

（一）肝囊型棘球蚴病

肝囊型棘球蚴病约占棘球蚴病的75%。多位于肝右叶近肝表面。可有肝区不适、隐痛或胀痛，肝肿大，表面隆起；可触及无痛性囊性肿块；肝门附近棘球蚴可压迫胆管出现梗阻性黄疸，也可压迫门静脉发生门静脉高压症。合并感染时，与肝脓肿或膈下脓肿症状相似。可因棘球蚴破入腹腔、胸腔，引起弥漫性腹膜炎、胸膜炎及过敏反应，甚至过敏性休克，可因囊液中头节播散移植至腹腔或胸腔产生多发性继发棘球蚴病。

（二）肺囊型棘球蚴病

肺囊型棘球蚴病约占棘球蚴病的8.5%~14.5%。右肺较左肺多，下、中叶较上叶多，常无症状，可有胸隐痛或咳嗽，与支气管相通可咳出大量液体，并带粉皮样囊壁和囊砂。继发感染可有高热、胸痛、咳脓痰。偶因大量囊液溢出与堵塞而导致窒息。

（三）脑囊型棘球蚴病

脑囊型棘球蚴病约占棘球蚴病的1%。多见于儿童，以顶叶为常见，多伴有肝或肺棘球蚴病。表现为头痛、视神经乳头水肿等颅内高压症，可有癫痫发作。

（四）其他部位囊型棘球蚴病

肾脏、脾脏、心肌、心包等偶尔寄生细粒棘球蚴，出现相应器官压迫症状。

【实验室检查】

（一）一般检查

白细胞计数多正常。嗜酸性粒细胞可轻度增高。继发细菌感染时白细胞及中性粒细胞增高。

（二）免疫学检查

1. 皮内试验（Casoni试验） 操作简便，快速，阳性率达90%，可作为初筛试验。但应注意与猪囊尾蚴、并殖吸虫、结核病有部分交叉反应性。

2. 血清免疫学 包括琼脂扩散、对流免疫电泳、间接血凝、ELISA及斑点酶联免疫吸附试验。ELISA敏感性与特异性均较高。血清免疫试验与猪囊尾蚴可呈部分交叉反应。因细粒棘球绦虫虫体抗原与原头节虫体抗原有很高的交叉反应性，以细粒棘球绦虫成虫单克隆抗体法检测成虫及棘球蚴抗原，作为筛选试验可能有应用前景。

3. 循环抗原测定 检出循环抗原具有重要诊断价值，但因其敏感性低、特异性差，临床尚难广泛应用。

（三）影像学检查

超声检查可见边缘明确的囊状液性暗区，其内可见散在光点或小光圈；CT检查对肝、肺、脑、肾囊型棘球蚴病诊断有重要意义，MRI与CT相比无更多优越性；腹部X线平片见囊壁的圆形钙化阴影及骨X线片上囊性阴影有助于诊断。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断依据

笔记

流行区而肝、肺、肾或颅内有占位病变者，应高度疑诊而进行相关的检查。影像学检查发现

囊性病变、血清免疫学试验阳性有助于诊断。如肺囊型棘球蚴病破入支气管，咳出粉皮样膜状物质，尤其是显微镜下查见头节或小钩即可确诊。

（二）鉴别诊断

应分别与先天性多囊肝、肝囊肿、多囊肾、肝脓肿、肺脓肿、肺结核、脑囊尾蚴病、肺转移癌及脑转移癌等相鉴别。

【预后】

预后多较好。囊型包虫破裂发生休克者预后较差。

【治疗】

（一）手术治疗

以手术切除囊型棘球蚴病变为主，术中可先以 0.1% 西替溴铵（cetrimide）杀原头蚴，将内囊剥离完整取出，严防囊液外溢。术前 2 周服阿苯达唑可以减少术中并发症及术后复发。

（二）药物治疗

有手术禁忌或术后复发且无法再行手术治疗者，采用药物治疗。常用阿苯达唑(albendazole)，剂量为 6.0~7.5mg/kg 或 0.4g，每天 2 次，疗程 4 周，间隔 2 周后再用 1 疗程，共 6~10 个疗程，有效率 80%。不良反应少而轻，偶可引起可逆性白细胞减少及一过性 ALT 升高等。本品有致畸作用，孕妇禁用。

（三）对症治疗

肝、肺、脑、肾囊型棘球蚴病出现相应器官损害时，酌情治疗，维护器官功能；继发细菌感染时抗菌治疗；过敏反应时对症处理等。

【预防】

（一）控制传染源

流行区的犬应普查普治，广泛宣传养犬的危害性。可用吡喹酮驱除犬的细粒棘球蚴绦虫。

（二）加强健康知识宣传

使广大群众知道避免与犬接触，注意饮食和个人防护。

（三）加强屠宰场管理

病畜内脏要深埋，防止被犬吞食，避免犬粪中虫卵污染水源。

二、泡型棘球蚴病

泡型棘球蚴病（alveolar hydatid disease）是泡型棘球绦虫（E. alveolaris），即多房棘球绦虫（*E. multilocularis*）的蚴虫泡型棘球蚴（泡球蚴）寄生于人体引起的疾病，又称泡球蚴病（alveococcosis）、多房棘球蚴病（multilocular hydatid disease）。泡型与囊型棘球蚴病在生物学、流行病学、病理学和临床表现等方面都有明显不同。

【病原学】

泡型棘球绦虫较细粒棘球绦虫略小。泡球蚴呈球形，由许多小囊泡组成，埋在致密结缔组织内，无纤维性包膜。囊壁由内层的生发膜与外层的匀质层组成。生发膜富含细胞，增生活跃，产生胚芽和原头节。匀质层内无细胞，不含角蛋白，与细粒棘球蚴角质层不同。囊泡内含黏液性基质。生发层主要向外芽生繁殖，呈浸润性增生，破坏器官实质；也可向囊腔内增生呈棘状突出，延伸至囊泡对壁。

笔记

【流行病学】

多为散发，主要分布于中南欧、北美、俄罗斯、日本北海道、英国和加拿大等地区。中国青海、宁夏、新疆、甘肃、西藏、内蒙古、黑龙江及四川甘孜州等地均有病例报道。野犬、狐、狼、獾和猫等为终末宿主；被其捕食的田鼠等啮齿动物为中间宿主。人可因接触犬、狐，或误食被虫卵污染的食物或水而感染，感染后也可成为中间宿主。以农牧民与野外狩猎人员为多，男性青壮年为主。

【发病机制与病理解剖】

虫卵吞食后在小肠孵出六钩蚴，穿过肠黏膜达门静脉，到肝后发育为泡球蚴。病变为单个大块型或几个坚硬肿块，周围界限不清。表面可见多数散在灰白色大小不等的结节，切片可见坏死组织和空腔，光镜下可见形状不规则的串珠状小囊泡，囊泡间及周围有肉芽组织增生。严重者可破坏整个肝叶，中心区可形成假腔。病变向邻近器官组织扩散，可侵及下腔静脉、门静脉、胆总管；从泡球蚴脱落入血循环的生发膜细胞可转移至肺、脑等远处器官，引起相应脏器病理改变。

【临床表现】

潜伏期达10~20年以上。

（一）肝泡型棘球蚴病

肝泡型棘球蚴病表现为：①单纯肝肿大型：以上腹隐痛或肿块为主，或食欲缺乏，腹胀，消瘦，肝脏肿大；②梗阻性黄疸型：以梗阻性黄疸为主要特点，可有腹水、脾大和门脉高压征象；③巨肝结节型：也称类肝癌型，表现为上腹隆起，肝左右叶均极度肿大，表面有大小不等的结节，质硬。可因肝功能衰竭而死亡。

（二）肺泡型棘球蚴病

肺泡型棘球蚴病可由肝右叶病变侵蚀横膈后至肺，或经血循环引起。临床可以少量咯血，少数可并发胸腔积液。胸部X线摄片可见双肺大小不等的结节性病灶。

（三）脑泡型棘球蚴病

脑泡型棘球蚴病主要表现为颅内占位性病变，常出现局限性癫痫或偏瘫。多伴有肝或肺泡型棘球蚴病。脑泡型棘球蚴病是死亡的常见原因。

【实验室检查】

（一）一般检查

血红蛋白轻至中度降低，部分患者血嗜酸性粒细胞轻度增高。血沉明显加快。约30%患者ALT、ALP升高，晚期可有白蛋白与球蛋白比例倒置。

（二）免疫学检查

皮内试验常为阳性，IHA、ELISA检测泡型棘球蚴抗原Em2（泡球蚴角质层的一种抗原成分）有高度敏感性和特异性。但与细粒棘球蚴、猪囊尾蚴患者血清有10%~20%的交叉反应。

（三）其他检查

肝超声与CT检查可见边缘不规则、结构不匀质的大块占位病变，中央坏死时可见液性暗区。腹部X线可见肝区局限或弥漫性无定型点状或多数细小环状钙化影。

【诊断和鉴别诊断】

根据流行病学史，临床表现及免疫学检查，结合影像学特点可作出诊断。应与原发性肝癌、结节性肝硬化、肺结核球、肺癌、脑肿瘤等相鉴别。

【治疗】

早期手术切除病灶及周围肝组织或肝叶切除。手术不易根除，常需用阿苯达唑行化学治疗，剂量为5mg/kg，每天口服2次，疗程视病变大小而异，一般2~3年或更长。少数可有皮疹、蛋白尿、黄疸及白细胞减少等不良反应，停药后多可恢复正常。

【预防】

加强疫区人群的知识宣传。对流行区犬用吡喹酮进行普治。

（唐 红）

参考文献

1. 马亦林，李兰娟．传染病学．第5版．上海：上海科学技术出版社，2011.
2. Yi-Xin L.Hepatic echinococcosis complicated with biliary fistula and obstructive jaundice: one case report. Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi，2011，23(5):596-597.
3. Potapov A. Multiple echinococcosis of brain，heart and kidneys. Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko，2011，75(1):57-65.
4. Tao S. valuation of color doppler ultrasonography in diagnosing hepatic alveolar echinococcosis. Ultrasound Med Biol，2012，38(2):183-189.
5. Larrieu E. Programme for ultrasound diagnoses and treatment with albendazole of cystic echinococcosis in asymptomatic carriers：10 years of follow-up of cases. Acta Trop，2011，117(1):1-5.

第十三节 蠕虫蚴移行症

蠕虫蚴移行症(larva migrans)是指一些动物蠕虫幼虫在人体内移行和寄生时所致的一类疾病。人是动物蠕虫生活史中的一种特殊的中间宿主，称为转续宿主(paratenic host，transport host)。这些幼虫在人体内大多发育受阻，不能发育为成虫，即使偶可发育为成虫亦无繁殖能力。在其移行过程中，可使被侵犯的组织产生特殊的局部病变，出现炎症、肉芽肿，同时使被寄生的宿主出现比较明显而持久的以嗜酸性粒细胞增多、发热、高球蛋白血症等变态反应现象。

根据病变部位及临床表现的不同，大体上可把蠕虫蚴移行症分为两大类：皮肤蠕虫蚴移行症(cutaneous larva migrans，CLM)和内脏蠕虫蚴移行症(visceral larva migrans，VLM)。皮肤蠕虫蚴移行症大多经皮肤感染，蠕虫蚴长期在皮肤组织中移行，所表现的症状也以皮肤损害为主，可出现缓慢地弯曲前进的线状红色疹，称匐行疹(creeping eruption)。内脏蠕虫蚴移行症是指动物蠕虫经口感染，在小肠孵出蠕虫蚴，入侵某些脏器并在其中移行而引起局部组织损害及全身症状。

【病原学】

（一）皮肤蠕虫蚴移行症的病原体

能引起皮肤蠕虫蚴移行症的病原体种类甚多，以巴西钩口线虫(Ancylostoma braziliense)的幼虫最为常见，此外，狭头弯口线虫、羊仰口线虫、牛仰口线虫、管形钩口线虫、类圆线虫、重翼吸虫、犬钩口线虫、棘颚口线虫等的感染性幼虫也可引起游走性皮下结节或包块。尚有寄生街兽类或家畜的吸血尾蚴，如鸟毕吸虫、小毕吸虫、毛毕吸虫、巨毕吸虫和东毕吸虫的尾蚴也会引起人类皮炎。

笔记

(二) 内脏蠕虫蚴移行症的病原体

能引起内脏蠕虫蚴移行症的病原体主要有三大类：动物线虫、绦虫和吸虫。

1. 动物线虫 以犬弓首线虫(Toxocara canis)为代表，这是最初在人体内被确认的病原体。此外，猪弓首线虫、猫弓首线虫、犬恶丝虫、小兔唇蛔线虫、海异尖线虫及广州管圆线虫(Angiostrongylus cantonensis)等线虫的幼虫也可引起内脏蠕虫蚴移行症。

广州管圆线虫幼虫引起的内脏蠕虫蚴移行症主要表现为嗜酸性脑膜脑炎。幼虫存在于脑、脊髓及眼前房等组织中。人因食用了未煮熟的中间宿主，如陆生或淡水生螺类、蜗牛等而被感染；也有报道通过食用淡水虾、蟹、蝲蛄等甲壳动物及蛙、蟾蜍等而被感染。本病主要见于我国、东南亚及太平洋岛屿。

动物钩虫，如犬钩口线虫的幼虫，可侵入所有哺乳动物，甚至蟑螂。幼虫侵入这些作为其转续宿主的动物(如小白鼠)体内后，可长期寄生在肌肉组织中，当被犬、猫等吞食后，便可继续发育为成虫。此种幼虫侵入人体除可引起匐行疹外，还曾在眼前房中见到。有人认为由某些动物钩虫引起的皮肤蠕虫蚴移行症，皮肤症状可自行消退，但这并不意味着幼虫已死亡，而是移行入深部组织，特别是进入肺脏引起内脏蠕虫蚴移行症，可出现肺部症状、嗜酸性粒细胞增多，可在痰中发现幼虫。

2. 绦虫 绦虫中的曼氏迭宫绦虫(Spirometra mansoni)的裂头蚴(第Ⅲ期幼虫)具有较强的游走性，不仅引起皮肤蠕虫蚴移行症，亦可引起内脏蠕虫蚴移行症。已有不少病例被认为是因饮用含原尾蚴的剑水蚤的生水，或因生食含裂头蚴的转续宿主(鸟类、兽类)或第二中间宿主(蛙、蛇)而感染。裂头蚴可在人体的许多器官组织中发现，但在体表较为多见。本病在我国分布广泛，南方各省特别是东南沿海一带已有较多曼氏迭宫裂头蚴病的病例报道。成虫寄生于人体的病例极为少见。

3. 吸虫 斯氏狸殖吸虫(Pagumogonimus skrjabini)在我国分布甚广，以童虫在体内各脏器间游走为主要特点。从中间宿主螺类中逸出的叉尾蚴钻入蝌蚪体内发育为中尾蚴，当蝌蚪成为蛙时，中尾蚴并不发育，可转入小哺乳动物体内寄生，后者为其转续宿主。这些含中尾蚴的动物一旦被犬、猫等终宿主吞食后，中尾蚴便可发育为成虫。人若感染中尾蚴，也像蛙及小哺乳动物等转续宿主那样，中尾蚴游离在组织中而不发育为成虫。

【发病机制】

某些寄生虫的幼虫在中间宿主体内发育为感染期幼虫，感染期幼虫如进入适宜的宿主体内便进一步发育为成虫；但如进入某些非适宜的宿主体内则处在停滞发育状态，这种停滞发育状态的虫体一旦有机会转入适宜的宿主体内，又可进一步发育为成虫，故这种停滞发育状态的幼虫称为等待期(waiting stage)幼虫，而含有等待期幼虫寄生的非适宜宿主称为转续宿主或等待宿主(waiting host)。这种寄生现象称为转续寄生(paratenesis)。通过转续宿主传播寄生虫病的方式称转续传播(paratenic transfer)，这是某些寄生虫病的另一种感染途径。感染期幼虫被人吞食后，在人体内的寄生情况与在猪、鼠等动物体内相似，不能发育为成虫，但可在人体内长期移行，造成损害，出现蠕虫蚴移行症。

【临床表现】

由于引起蠕虫蚴移行症的病原涉及多种蠕虫，其对人体的感染方式、损害部位等不尽相同，因此临床表现具有多样性。

(一) 皮肤蠕虫蚴移行症的主要临床表现

巴西钩口线虫的丝状蚴钻入人体皮肤后，造成皮肤损害，初为红斑，以后迅速演变成线状或痤疮样隆起。由于幼虫的移动和组织反应引起强烈痒感；因抓痒等继发细菌感染，可出现发热、

笔记

食欲减退、淋巴结肿以及荨麻疹等全身症状，同时嗜酸性粒细胞增多及血中 IgE 水平增高。病程可持续数周。皮肤病变多见于常与泥土接触的部位，如手、足。

由斯氏狸殖吸虫童虫、棘颚口线虫及曼氏迭宫绦虫裂头蚴等引起的皮肤蠕虫蚴移行症，往往出现在皮层深部或肌层中，呈移动性皮下肿块。局部皮肤表面正常或稍有红肿，疼痛常不明显，可有痒感、烧灼痛或刺痛。包块间歇出现在不同部位。常并发内脏蠕虫蚴移行症而出现相应症状。

由血吸虫尾蚴引起的尾蚴性皮炎，初次感染时症状轻微但可使人体致敏，故再次感染时症状增剧，出现丘疹、疱疹及水肿，有奇痒，或因继发感染而累及淋巴管和淋巴结。尾蚴并不能持久地在皮肤中存活，一般也不侵入真皮层，在数天后即死亡，但所致局部病变可持续两周，最后结痂脱落而愈。

（二）内脏蠕虫蚴移行症的主要临床表现

内脏蠕虫蚴移行症的基本特征是嗜酸性粒细胞明显增多，伴有各受损脏器的相应症状，有时伴有高热、乏力等全身症状，血沉往往加快。

弓首线虫蚴病（toxocariasis）是较常见的内脏蠕虫蚴移行症，其中以犬弓首线虫蚴病较为多见。因其幼虫比人似蛔蛔线虫的幼虫还小，故可通过肺脏分布到全身，进行“体移行”，刺激组织形成嗜酸性肉芽肿。最常见的寄生部位是肝脏。病程长达半年至一年以上。80% 的患者有肝肿大和持久的嗜酸性粒细胞增多症。50% 的病例有肺部症状，即吕氏综合征（Loeffler's syndrome），表现为咳嗽、发热、呼吸困难等，伴有血浆球蛋白显著增高和血沉增快。如蠕虫蚴侵及脑部，可引起癫痫等神经症状。有的病例可发生慢性肉芽肿性眼炎，或引起视网膜炎及视神经乳头炎，需与视网膜母细胞瘤相鉴别。

棘颚口线虫幼虫在体内移动无定向，可在许多器官组织移行而使临床症状多样化。多数病例可在体表检获虫体而被确诊，有的病例可在眼、子宫颈部、尿或痰液中发现虫体。感染当天和第二天出现恶心、呕吐、上腹不适，伴有皮肤瘙痒、荨麻疹以及明显的嗜酸性粒细胞增多；继之出现右上腹疼痛和压痛，表明虫体已进肝内；以后症状多变，因虫体可在胸腹部各器官或体壁中移动。有的被误诊为急腹症、肺结核等。棘颚口线虫尚可引起嗜酸性脑膜炎，临床表现为严重的神经根痛、四肢麻痹，或突然从嗜睡到深度昏迷。脑脊液大多为血性或黄色。大多数患者在感染后一个月内出现皮肤蠕虫蚴移行症的症状。由斯氏狸殖吸虫童虫引起的内脏蠕虫蚴移行症，其临床表现与前者颇相似，也可有肝大及腹部、胸膜和肺部症状，亦可侵犯神经系统及眼和心包等重要器官。虽然裂头蚴多见于体表，但亦可见于腹腔、淋巴结等处，其移行性不及前两种蠕虫蚴。由广州管圆线虫幼虫引起的内脏蠕虫蚴移行症，主要表现为嗜酸性脑膜脑炎的临床症状，可出现低热、瘫痪、嗜睡、昏迷甚至死亡。

【诊断】

蠕虫蚴移行症的共同特征是持续性嗜酸性粒细胞增多，以及幼虫在皮肤和各器官中移行引起的以嗜酸性粒细胞浸润为主的肉芽肿性损害。临床诊断需结合流行病学资料，包括与动物粪便污染的泥土的接触史、饮食习惯及特异的饮食史等，并需与近似的疾病鉴别。

（一）皮肤蠕虫蚴移行症的诊断

以动物钩虫蚴引起的匐行疹最常见，不易与人体钩虫及粪类圆线虫的幼虫所致的皮炎相鉴别。人体钩虫所致皮炎在症状消退后不久，即可从粪便中查见钩虫卵；而粪类圆线虫不仅有皮肤损害，且幼虫移动迅速，并可有肠道症状，也可通过粪便检查确诊。

（二）内脏蠕虫蚴移行症的诊断

1. 弓首线虫病 诊断根据患者的年龄，不洁饮食史，与犬、猫等动物密切接触史，长期间歇性中等发热，支气管哮喘样症状，肝大、肝内占位病变，X 线检查有肺炎性变，以及持续性嗜酸性

笔记

粒细胞增多，IgG、IgM、有时 IgE 水平升高。

(1) 病原学诊断：弓首线虫幼虫在人体内不能发育为成虫，故粪便中不能查见虫卵。对疑似患者可行肝脏或其他罹患脏器的穿刺或剖腹标本小块做连续切片，观察组织病变并寻找幼虫。

(2) 免疫学诊断：对内脏蠕虫蚴移行症具有较高的诊断价值，应用标准化的弓首线虫抗原液作皮内试验相当敏感和特异。血清学方法更为常用，以第二期犬弓首线虫作抗原进行间接血凝试验，有较高的特异性和敏感性。沉淀试验、荧光抗体试验等亦有一定价值。应用弓首线虫含胚的提取物作抗原，进行酶联免疫吸附试验(ELISA)，可与丝虫病和旋毛虫病等进行血清学上的鉴别。

2. 异尖线虫病 主要表现为胃肠道症状，饮食史可提示诊断，胃镜检出幼虫可明确诊断。但并非所有病例均能检获虫体。肠外的异尖线虫病，需作活组织检查以发现虫体。采用异尖线虫幼虫切片作抗原，进行荧光抗体试验，有一定的辅助诊断价值。

3. 管圆线虫病 诊断根据脑膜脑炎表现及嗜酸性粒细胞增多，同时了解有无吞食或接触此寄生虫的中间宿主或转续宿主的历史。用广州管圆线虫成虫制备的纯化抗原做皮内试验，可用于流行病学调查。用 ELISA 检测血清抗体的灵敏度和特异性都较高。

4. 棘颚口线虫病、裂头蚴病及斯氏狸殖吸虫病 这三种内脏蠕虫蚴移行症的病原体虽分属于不同的纲，但所引起的症状却颇为相似，仅根据临床表现较难鉴别。因虫体检出率低，在很大程度上依赖免疫学诊断。应用棘颚口线虫成虫或幼虫抗原对已确诊病例作对流免疫电泳，可呈阳性反应。我国对斯氏狸殖吸虫病的诊断已广泛应用成虫抗原作皮内试验，进行流行病学调查及病例初选。也可应用 ELISA 试验。

【治疗】

(一) 皮肤蠕虫蚴移行症的治疗

对线虫类引起广泛皮肤损害者，口服噻苯达唑(thiabendazole)，25mg/kg，每天 2 次，连服 5 天，间隔 2 天后再服 5 天。亦可 50mg/kg，每天 2 次，连服 3 天，间隔 3 天，再服 1~2 疗程。局部使用噻苯达唑也很有效，该药能进入皮肤，对幼虫直接发挥作用，如用 2% 噻苯达唑于 90% 二甲亚砜中涂擦患处；或用噻苯达唑 100mg/ml 的混悬液涂布于皮肤上，再涂一层 1% 地塞米松油膏，上覆聚乙烯薄膜封闭。也有用 0.5g 噻苯达唑于 5g 凡士林中，涂布 5 天。钩虫蚴性皮炎可试用左旋咪唑涂肤剂。

匐行疹可采用透热疗法或冷冻疗法，还可用液氮、氯乙烷或二氧化碳霜局部喷雾，以杀死幼虫。普通皮损仅需止痒、消炎、抗过敏等对症治疗，继发感染可用抗菌药物。

对于由动物血吸虫尾蚴引起的皮肤蠕虫蚴移行症，应杀灭水体中的螺类和入水前采取必要的防护措施(如涂擦防护药或穿戴防护衣裤等)。应用吡喹酮(praziquantel)每天 20mg/kg，连服 3~4 天，治疗各种吸虫引起的皮肤蠕虫蚴移行症，可获较好疗效。由斯氏狸殖吸虫蚴和裂头蚴等扁形蠕虫蚴引起的皮下包块型损害，可手术摘除并结合药物治疗。

(二) 内脏蠕虫蚴移行症的治疗

以病原治疗为主。常用于杀灭吸虫类、绦虫类蠕虫蚴的药物是吡喹酮；常用于杀灭线虫类蠕虫蚴是阿苯达唑(albendazole)。阿苯达唑对犬弓首线虫病、猫弓首线虫病、广州管圆线虫病、海异尖线虫病、颚口线虫病等都有疗效，每天 20mg/kg，分 2~3 次口服，一疗程为 15 天。必要时可于间隔 2~4 周后重复治疗。疗程中应密切观察和及时处理可能发生的严重不良反应，如过敏性休克、颅内压增高等。绦虫、吸虫类蠕虫蚴移行症的治疗可选用吡喹酮，剂量为每次 20~25mg/kg，每天 3 次口服，连服 3 天(裂头蚴病)或 5 天(斯氏狸殖吸虫病)，必要时可于间隔 2~4 周后重复治疗。

笔记

【预防】

蠕虫蚴移行症所涉及的病原寄生虫的适宜宿主，大多是与人有较密切关系的家养动物（犬、猫、猪、牛、羊等）及野生动物（鼠、狐、虎、豹等），人们由于生产及生活的多种活动而受感染。犬弓首线虫病多见于西方国家喜欢饲养犬、猫的儿童和妇女。钩虫蚴性皮炎及尾蚴性皮炎除常见于生产者外，还好发于赴浴场避暑或旅游区度假及进行野营活动者。又如因开发山区、林区或湖区，人们有较多机会吃到可作为寄生虫转续宿主的鱼、虾、蟹、蛙、蛇、螺、鸟禽及兽类等而被感染。因此，预防蠕虫蚴移行症的发生，应从多方面着手。首先应提高人们的卫生知识水平，了解这些病原寄生虫的感染方式及预防措施，改善居住条件及卫生设施，不吃生螺、虾，不喝生水，生熟餐具分开使用，以免污染。同时，要提高医疗卫生工作人员的专业知识和技术水平，识别和治疗这类疾病。

（阮 冰）

参考文献

1. 马亦林．传染病学．第5版．上海：上海科学技术出版社，2011.
2. Brenner MA. Cutaneous larva migrans: the creeping eruption. Cutis, 2003, 72(2): 111-115.
3. Simon MW. Cutaneous larve migrants. Pediar Emerg Care, 2003, 19(5): 350-352.

第九章　朊　粒　病

朊粒(prion)是一类特殊的传染性蛋白粒子(proteinaceusinfectionparticle),曾称之为朊病毒。朊粒的主要成分是蛋白酶抗性蛋白(proteinaseresistantprotein,PrP),不含核酸,可引起传染性海绵状脑病(transmissible spongiform encephalopathies,TSE)。TSE是一类累及人类和动物中枢神经系统的退行性脑病,其潜伏期长,致死率达100%。常见的动物TSE有疯牛病、羊瘙痒病。美国学者Prusiner首先提出朊粒是TSE的病原体,并对PrP的生物学特性及其与TSE的关系进行了大量的研究,因此于1997年获诺贝尔生理和医学奖。

朊粒的生物学分类仍未定论,因其无细胞形态曾被命名为朊病毒;由于朊粒的过滤性和增殖十分缓慢,也有慢发病毒之称;但与病毒的概念不符,又称之为非寻常病毒(unconventional virus)。

由朊粒所致的疾病称之为朊粒病(prion diseases)。目前人类认识的有5种朊粒病:库鲁病(Kuru)、克雅病(Creutzfeldt-Jakob disease,CJD)、新型克雅病(new variant Creutzfeldt-Jakob disease,vCJD)、格斯特曼综合征(Gerstmann-Straüssler-Scheinker syndrome,GSS)和致死性家族性失眠症(fatal familial insomnia,FFI)。牛海绵状脑病(Bovine spongiform encephalopathy,BSE)俗称"疯牛病",是动物感染朊粒后发生的一种疾病,其与人vCJD的联系使得这一病原体引起广泛的社会关注。

人朊粒病有一些共同的神经病理改变,包括神经元丢失,胶质细胞增生,无炎症反应,神经纤维网内的小血管呈海绵状。现在的理论认为朊粒病与朊粒蛋白(PrP)决定的一种特殊形式的宿主蛋白积聚有关。

【病原学】

1982年美国学者Dr. Stanley Prusiner构建了"prion"一词来指一种仅有蛋白而似乎缺少核酸的新的感染性病原体。朊粒蛋白(PrP)是这种病原体的关键且是唯一的组分。朊粒的一大特点就是它对许多常用的去污剂有很强的抵抗性。那些作用于核酸并使之失活的措施如水解和酶切,均不能导致朊粒失活。而那些能使蛋白质消化、变性、修饰而失活的方法,均可能使朊粒失活。从羊瘙痒症动物脑组织提纯的致病性朊粒蛋白(PrPSc)可以被高压蒸汽灭菌法、化学试剂如氢氧化钠(NaOH)、异硫氰酸胍溶液等灭活。

羊瘙痒症朊粒是研究朊粒病的模型。PrP有两种异构体:PrPC是存在于正常动物脑组织中的一种糖蛋白,PrPSc是它的致病性异构体。真菌中也发现类似PrP的蛋白。PrPC的正常功能尚不清楚。许多研究发现PrPC能够可逆性结合铜离子,提示朊粒蛋白在铜动态平衡中起一定作用。铜本身在胞吞作用和神经传导中发挥作用,PrPC的作用可能是细胞抗氧化的铜超氧化物歧化酶的调节剂,而且在调节细胞凋亡中发挥作用。PrPC主要以α螺旋形式存在;而PrPSc为β螺旋,是PrPC以一种尚不明确的形式变化而来。PrPSc分子组成淀粉样纤维,在刚果红染色时呈苹果绿色双折射。这种纤维是由与纤维轴垂直的连续β片层组成。PrPSc对蛋白酶消化作用具有抗性,易于聚合成羊瘙痒症相关纤维或朊粒杆,这些特性使它明显区别于PrPC。这种蛋白的疏水性会影响聚合反应,而它的β片层结构则与神经毒性有关。

PrPC生物合成的一个关键步骤是氨基和羧基末端的磷脂酰肌醇糖脂化修饰,这样可以使蛋白嵌合在细胞表面。PrPC可在神经元的等离子膜上被检测到,并集中分布于突触膜上。另外,PrPC也有跨膜区,提示它可穿透细胞质膜分布。膜表面PrPC在酸性囊胞吞作用后被降解,而降

笔记

解后一些蛋白成分可在细胞表面循环利用。PrPC 的分泌形式也存在。体外研究发现糖基化在 PrPSc 的形成中很重要。当朊粒蛋白以去糖基化形式存在，并且 PrPC 向 PrPSc 的转化被糖基化抑制，就提高了跨种系屏障的传染性。

与 PrPC 不同，PrPSc 一般分布于细胞内而不在细胞表面。PrPSc 主要分布在胞质液泡内，其次为溶酶体。PrPC 向 PrPSc 的转化发生于穴样内陷样胞膜区。对缺失 PrPC 或存在异常 PrPC 异构体的小鼠研究发现，宿主 PrPC 是朊粒病发生的必要条件。朊粒病是依赖于正常 PrPC 向 PrPSc 转化后的特殊朊粒蛋白累积的结果，这种转化不是化学修饰，而是结构改变的结果。有研究者发现了一种能够打开 β 片层机构的缩氨酸 -iPrP13，这种缩氨酸可以降低 PrPSc 对蛋白酶的抵抗性，推迟实验小鼠感染后症状出现的时间。还有研究推测，另一种尚未明确的宿主因素 - 特定蛋白 X 可以结合至 PrPC 羧基端，与 N- 端邻近部位相互作用而发生机构变化，从而使 PrP 向 PrPSc 转化易于进行。另有研究含特殊 PrPC 转基因小鼠，其 PrPC 缺乏糖磷脂胞膜锚。当注射 PrPSc 后，这些小鼠在大量淀粉样斑产生了异常 PrP，但不出现羊瘙痒症症状，无 PrPSc 聚积，也达不到野生株小鼠的感染性滴度。由此可见，PrP 膜锚在朊粒病发病机制中是必需的。这一研究也强调了 PrPSc 致淀粉样沉积的神经毒性作用。宿主体内的第一个 PrPSc 分子从何而来至今仍是个谜，但很可能是它的初态启动了 PrPSc 的复制。这一过程类似于溶液结晶时单叶晶体发挥的“巢”的作用。有假说认为散发的和医源性朊粒病中 PrPSc 分子的激活是由于外界因素作用，编码 PrP 的基因中总可检测到同族形式的变异。这些变异可以松解 PrPC 的结构，导致同时向 PrPSc 的转化。

人类编码 PrP 的基因（PRNP）位于 20 号染色体的短臂上。PRNP 基因变异与家族易感性朊粒病（fCJD，GSS，FFI）之间存在密切关联。目前已发现超过 50 种不同的变异。一些专家呼吁以对应的基因变异来将朊粒病重新分类，而不是传统分类方法 fCJD 或 GSS，因为各种变异可以在不同的个人或家族产生各异的临床表型。例如，FFI、fCJD 和 GSS 家族中都可存在 D178N 变异 - 第 178 号密码子天冬酰胺替代天冬氨酸。据报道一个英国爱尔兰家族的成员被诊断出不同的朊粒病，包括 CJD、vCJD 和 GSS。当检测他们的 PRNP 基因时，尽管他们的临床诊断不一，却都是第 117 号密码子上缬氨酸替代了丙氨酸。常见变异的表型可受第 129 号密码子的氨基酸性质影响。PRNP 基因的第 129 密码子是一个多态性密码子；正常人该位点是缬氨酸或蛋氨酸。而 PRNP 基因是常染色体基因，因此有 2 个拷贝，人类的该位点就可以表现为纯合子或杂合子。具有 D178N 变异的患者如果在第 129 号密码子是缬氨酸纯合子就表现为 CJD，如果是蛋氨酸纯合子就倾向于表现为 FFI。除了这些基本形式，有时同一变异在同一家族的不同成员的临床表现甚至都不一样。PRNP 变异可以影响 PrPSc 的糖原比例和构成，具有相同遗传变异的患者的 PrPSc 结构并不完全一样，但与散发的、医源性的 vCJD 患者的 PrPSc 却有明显区别。这提示 PrPSc 变异包括异常结构化和糖基化。

【流行病学】

（一）传染源

感染朊粒的人和动物均可成为传染源。

（二）传播途径

1. 消化道传播 人和动物都可通过进食含有朊粒的宿主组织或加工物而感染。例如，健康牛吃了含有朊粒的病畜内脏饲料感染疯牛病；人通过进食库鲁病患者的内脏或脑组织感染库鲁病；人因进食疯牛病牛肉而感染新型克雅病。

2. 医源性传播 脑外科患者由于使用受克雅病患者污染的手术器械而感染克雅病；器官移植患者因接受克雅病患者的器官感染克雅病；其他还可通过使用受朊粒污染的垂体激素、生长激素或促性腺激素而感染克雅病。

笔记

（三）人群易感性

普遍易感，感染朊粒后不能产生保护性抗体。

（四）流行特征

1. 库鲁病 是第一种被发现并详细研究的传染性神经退行性变疾病，也是人朊粒病研究的模型。Kuru曾流行于巴布亚新几内亚的原始部落，当地有一种奇特的习俗，即食用已故亲人的脑组织以示对死者的尊敬。一般认为Kuru正是通过这种食人习俗在人间传播的。19世纪50年代这种习俗被禁止后，Kuru一度销声匿迹；对巴布亚新几内亚的强化监视系统在1996年7月和2004年6月发现了11例新发的Kuru，提示一些病例的潜伏期可长达50余年之久。

2. 格斯特曼综合征 是一种少见的人朊粒病，发病率为每年1~10例/1亿人。好发年龄集中于中年（平均年龄43~48岁），老年病例也可见报道。

3. 致死性家族性失眠症 最早发现于意大利家庭，目前全世界均有报道。FFI是一种迅速致死性的疾病，平均病程13个月，多见于中年人（平均35~61岁）。

4. 克雅病 是最常见的人朊粒病，包括散发性（sCJD）、家族性（fCJD）、医源性（iCJD）和新型CJD（vCJD）。绝大部分（85%~95%）CJD病例是散发性，其余5%~15%是fCJD，而iCJD病例不足1%。世界范围内散发性CJD发病率为每年1例/1百万人。平均发病年龄是57~62岁，少数年轻或80岁以上病例也见报道。

5. 新型克雅病 1996年，因为与牛海绵状脑病（BSE）有关，vCJD的相关报道很快引起全社会对人朊粒病的广泛关注。至2005年4月为止，全球共报道165例vCJD，其中155例来自英联邦，7例来自法国，爱尔兰、意大利、加拿大和美国各1例。除了意大利的25岁女患者并没有到过英联邦或其他已知发生BSE的国家，其他病例都是出生于已知发生BSE的国家。vCJD的发病率尚无一致的统计结果。

【发病机制与病理解剖】

运输到神经系统之前，淋巴组织生发中心内的滤泡树突状细胞是朊粒蛋白的"储存库"。研究提示补体在早期发病机制中起作用。缺乏C3或C1q的小鼠脾脏中PrPSc储量下降，外周注射羊瘙痒症朊粒后出现神经疾病的时间推迟。还有报道缺乏C3、C1q、Bf/C2或补体受体的小鼠对海绵状脑病有部分或完全的保护作用。

一旦出现在宿主体内，PrPSc就沿着轴突运输到神经系统。早期研究发现其主要机制是缓慢的轴索浆运输。然而，晚近的一些研究证实了快速的顺行性轴突运输的同时存在。淋巴网状系统在一些朊粒病的发病机制中起重要作用。小鼠模型研究发现，在淋巴网状组织中的复制时间对于注射获得的朊粒病发病是必需的。

PrPSc具有神经毒性；这种蛋白或其片段在神经元内的积聚导致凋亡和细胞死亡。例如，体外实验发现包含第106~126氨基酸的PrP片段可介导海马区神经元死亡。这种作用必须有PrPC的参与；不表达PrPC的PrP 106~126片段对小鼠神经元就不具有破坏作用。然而，小鼠星形胶质细胞释放的异常PrP也可以破坏PrP阴性的神经元，提示这种神经损伤并不是正常神经组织PrP功能丧失或正常与异常形式PrP相互作用的结果。折叠不正确的PrP被以一种逆行形式运输至细胞质降解。细胞质中即使少量的这种蛋白也具有高度的神经毒性，这种积聚是朊粒病发病机制的重要步骤。

人朊粒病的主要脑组织病理学特点有：①海绵状改变；②神经元丢失（尤其是皮质Ⅲ~Ⅴ层）而无炎症；③异常朊粒蛋白聚集。

1. 库鲁病 病理特征是PrPSc阳性斑块，最常见于小脑。Kuru斑呈单中心圆形伴放射状小刺，过碘酸希夫（PAS）染色阳性。也可观察到神经元丢失和肥大的星形胶质细胞。

笔记

2. 格斯特曼综合征 基本神经病理改变与其他朊粒病是一致的。除了小脑部位有最高密

度的 Kuru 样斑外，脑组织其他部位也有类似斑块。这些斑块是多中心性的，也有放射状小刺，伴有小神经胶质细胞改变；染色亦显示 PrPSc 并且 PAS 阳性。在一些家族中患者脑组织神经纤维交错、成神经纤维网，与阿尔茨海默病的病理改变类似。

3. 致死性家族性失眠症 绝大多数朊粒病具有的病理改变——海绵状退行性变很少在 FFI 患者中检测到。特征性的神经元丢失和神经胶质增生改变主要发生在 FFI 患者的丘脑部位，也可见于小脑皮质、小脑核及橄榄核。脑组织染色示 PrPSc，但其与蛋白含量相关染色强度比其他人朊粒病相比要弱。

4. 克雅病 大部分患者的脑组织发生一定的萎缩。但也有些临床病程较长的患者脑组织大体正常。萎缩的脑通常是脑室增大。萎缩包括深灰色结构如尾状核、壳核和丘脑。与阿尔茨海默病不同的是，海马不受影响。小脑也可由于缺乏灰质而见薄层萎缩。

5. 新型克雅病 许多神经病理改变使 vCJD 区别于 sCJD。最显著的就是遍布于大脑和小脑 PrPSc 高密度斑块，基底核和丘脑的较低密度斑块。这些斑块的红色中心含有大量嗜酸性粒细胞，苍白外周是海绵状改变（“亮红”和“簇状”的斑块）。

【临床表现】

（一）库鲁病

与其他朊粒病如 CJD 不同，Kuru 有较清晰的临床分期。早期或行走期的特征症状有颤抖、共济失调和姿势不稳。颤抖是库鲁病取名的由来（Kuru=shivering）。随着颤抖和共济失调的进展，患者逐渐失去行走能力，进入久坐期。非随意运动包括肌阵挛、舞蹈手足徐动症和肌束颤也在该期出现。痴呆症状起初表现为思维减慢，在疾病后期出现。患者可能表现为对自己的疾病漠不关心。前皮质释放症状、小脑型言语障碍和无法起床标志着疾病的终末期。起病后 9~24 个月内患者通常因为合并肺炎而死亡。

（二）格斯特曼综合征

特征是小脑退行性变症状伴有不同程度的痴呆。一般 5 年左右发展至死亡。小脑性症状包括动作笨拙、动作失调和共济失调步态。感觉迟钝、反射减退、下肢近端肌肉无力也常是早期症状。GSS 一般无肌阵挛表现。由于家族和个体的差异，患者是否出现痴呆及痴呆的程度也不一样。

（三）致死性家族性失眠症

患者出现进行性的失眠，失去正常生理节律的睡眠模式，在清醒时可以表现为“白日梦”状态。智力和行为改变包括注意力不集中、记忆力下降、神经错乱和幻觉。明显的痴呆症状很少见。随着病情进展，患者可出现运动障碍如肌阵挛、共济失调和强直。FFI 是朊粒病中唯一可出现家族性自主神经异常和内分泌失调的疾病。家族性自主神经异常可包括多汗、体温过高、心动过速和高血压。内分泌失调包括促肾上腺皮质激素分泌下降、糖皮质激素分泌增多，生长激素、褪黑激素和催乳激素分泌失去正常昼夜变化规律。

（四）克雅病

快速进行性智力退化和肌阵挛是 sCJD 最重要的两个临床特征。根据反映主要受累脑组织部位的神经病理表现，CJD 可以分成许多亚型。主要包括视觉的、小脑的、视丘的和纹状体的特征。快速进行性智力退化可表现为痴呆、行为异常和糖皮质激素功能过度增高引起的缺陷。注意力、记忆力和判断力障碍是常见的早期症状。情绪改变如情感淡漠和抑郁比较普遍；欣快、情绪不稳及忧虑则较少见。睡眠障碍也较普遍，并可是起病征兆，主要表现为睡眠过度，也可以表现为失眠。随着疾病发展，痴呆成为绝大部分患者的主要症状并迅速进展，往往一年内死亡。肌阵挛，尤其是受惊易诱发，可在超过 90% 患者的病程某一阶段出现，但在疾病早期或晚期如痴呆症状较明显时，无肌阵挛。约 2/3 的患者出现锥体外束症状如运动功能减退和小脑性症状如

笔记

眼球震颤、共济失调，20%~40% 的患者起病时就出现这类症状。尤其是接受了人促性腺激素和生长激素治疗的医源性 CJD 患者，更易于在疾病早期就出现孤立的小脑性症状。40%~80% 的患者查体时可发现皮质脊髓束体征，如反射亢进、Babinski 征阳性和强直。年轻 sCJD 患者的临床表现与老年患者有所不同。有报道 50 岁以下的患者与老年患者相比，精神症状更常见，病程更长，与新型克雅病症状接近，但实验室检查、脑脊液蛋白标志和神经影像学都支持 sCJD 诊断。

（五）新型克雅病

vCJD 与典型 sCJD 的区别有：①出现症状的年龄较轻；②疾病进展较慢；③临床表现和病程不同；④神经病理改变不同。最初报道的 vCJD 平均发病年龄是 29 岁（16~48 岁），而 sCJD 则是 65 岁。后来又有 74 岁的老年 vCJD 病例报道。虽然两者都是致死性疾病，但 vCJD 的平均病程比 sCJD 长，两者分别是 14 个月和 4~5 个月。与 sCJD 不同，vCJD 患者常有感觉障碍和精神症状。感觉异常包括感觉迟钝和脸、手、足甚至半侧肢体痛觉减退。最早发现的 14 例英国患者中，9 例是以精神症状起病的；其中抑郁症为主，其他精神症状包括情感淡漠、焦虑和精神病。许多患者有间歇发作而非持续性的妄想。在疾病发展最慢的患者，精神症状和感觉异常可存在于较长的前驱期。一旦出现神经系统症状（通常是共济失调），疾病就迅速进展，常可出现认知障碍、非随意运动、运动减少、无反应、缄默等症状。向上凝视性麻痹见于 50% 的患者，这在其他形式的 CJD 是很少见的。起病时，63% 的患者首先出现精神症状，15% 的患者神经症状的出现早于精神症状，两者同时出现的为 22%。神经症状通常是在起病 4~6 个月时出现，最早可表现为步态异常和发音含糊。绝大部分 vCJD 患者可有中到重度认知障碍。与散发性 CJD 类似，vCJD 患者也可有记忆力障碍（包括听觉区和视觉区）和执行功能障碍。

【实验室检查】

（一）脑脊液

脑脊液（CSF）常规和生化检查基本正常：无细胞数增多，葡萄糖含量正常，约 40% 患者 CSF 蛋白可有轻微升高。一种异常蛋白——14-3-3 蛋白已成为 sCJD 敏感性和特异性均较好的诊断指标。检测 CSF14-3-3 蛋白是重要的辅助检查，但是阴性结果并不能排除诊断，尤其是在可能 fCJD 或不典型 sCJD 患者，而阳性结果偶也可出现在非朊粒病患者。目前能检测该蛋白的机构很少，即使在美国也仅有国家朊粒病监测中心可以检测 14-3-3 蛋白。

（二）脑电图

脑电图（EEG）可以为 CJD 诊断提供较可靠的依据。绝大部分 sCJD 患者病程中可出现一种特异性的 EEG 波形——周期性同步二或三相尖锐复合波。这种波形的特点有：严格的周期性脑电位，长度 100~600 毫秒，间歇 500~2000 毫秒；允许有泛平或侧向波形；要排除半周期性电活动，必须有连续 5 个间歇的长度差异 <500 毫秒。其他朊粒病的 EEG 也有异常，但缺乏特异性。

（三）影像学

头颅 MRI 可见局灶性信号增强，与病变部位有关。DWI 在显示病灶方面优于常规 MRI。头颅 CT 一般无明显异常。尽管诊断意义不大，但常规 MRI 或 CT 是必需的，因为可以排除缺血性脑梗死、脑出血、原发性和继发性脑肿瘤以及某些炎症性和代谢性疾病。

（四）组织病理学

尸检或活检脑组织切片观察，可发现空泡、淀粉样斑块、胶质细胞增生、神经元丢失等。

（五）免疫组织化学

通过免疫组化染色检查脑组织抗蛋白酶的 PrPSc 的存在，目前被认为是诊断朊粒病的金标准。

（六）分子生物学

笔记

从患者外周血白细胞提取 DNA 来对 PrP 进行分子遗传学分析，通过检测 PRNP 基因突变，

可以诊断家族性的朊粒病。

【诊断】

朊粒病的生前诊断较为困难，绝大部分病例经死后病理检查才获确诊。

（一）流行病学资料

有神经外科手术史或接受过植入性电极脑电图；供者被发现有朊粒病的器官移植受者；使用过垂体来源激素；或有朊粒病家族史者等。这些资料对朊粒病的诊断有较大帮助。

（二）临床表现

临床表现：朊粒病本质上均为中枢神经系统的进行性退行性疾病，具有相似又独特的临床表现，如：共济失调、肌阵挛、痴呆、锥体系或锥体外系阳性征等。

（三）实验室检查

特征性的脑电图改变和病理学检查有重要的辅助诊断价值。结合临床表现，如有脑组织的海绵状改变，可作出朊粒病的临床诊断；若通过免疫组织化学或分子生物学检验证实患者脑组织中 PrPSc 的存在，则能确立朊粒病的诊断。

WHO 对于散发性 CJD 的诊断标准如下：

1. 疑似病例诊断标准 ①进行性痴呆；②肌阵挛，视觉或小脑性障碍，锥体束或锥体外束功能障碍，运动不能或缄默；③病程中典型的 EEG 改变，和（或）2 年内死亡并且 CSF 中 14-3-3 蛋白阳性；④常规检查未提示其他诊断。出现上述临床特征 4 项中的 2 项以上。

2. 确诊标准 除需要以上 4 项均符合外，还需有以下神经病理学指标 5 项中的 1 项以上：①神经元丢失，胶质细胞增生，海绵状退行性变，或脑组织免疫组化 PrPSc 阳性斑块；②预先用蛋白激酶 K 处理（消除正常 PrPC 反应）后，染色见 PrPSc 阳性；③预先用蛋白激酶处理后，脑组织行组织印迹见 PrPSc 阳性；④患者脑组织注射到实验动物后可引起特征性神经退行性疾病；⑤检测到 PRNP 基因突变的存在。

【鉴别诊断】

朊粒感染本质上均为中枢神经系统的进行性退行性疾病，具有相似又独特的临床表现（见临床表现）。病理学检查及通过免疫组化或分子生物学技术证实患者脑组织中 PrPSc 的存在，则能确诊朊粒病。朊粒感染应注意与其他神经系统疾病，如：阿尔茨海默病、多发性硬化等相鉴别，其鉴别要点在于脑组织是否存在海绵状改变和 PrPSc。

【预后】

预后差，迄今为止，对朊粒病缺乏有效治疗，此类疾病毫无例外均为致死性。

【治疗】

主要措施为支持治疗。有关金刚烷胺、阿糖腺苷等可以稳定或改善病情的个别报道，尚待进一步证实。已报道阿昔洛韦、干扰素和两性霉素 B 对人朊粒病无效。

朊粒病的动物模型和细胞培养系统可以为试验新药提供帮助。刚果红、阿霉素、二甲基亚砜、甘油、多烯类抗生素和铜螯合物加青霉胺都在细胞培养或动物模型中显示可以延缓 PrPSc 沉积和疾病进展，但尚未进入临床试验。氯丙嗪和奎纳克林仅在细胞培养中发现可抑制 PrPSc 形成，动物模型和临床试验均未显示有效。新近有学者给予朊粒病小鼠服用亮蓝 G [Brilliant Blue G(BBG)]，一种 P2X7R 的拮抗剂，可以减少朊粒蛋白在脑内的沉积，但似乎并不能减缓疾病的进展，提示 P2X7R 在神经细胞退化中的复杂作用，也给朊粒病的治疗提供了潜在的重要信息。

新药研究方向：对朊粒病发病机制的研究进展为新药研发提供了思路。有潜力的药物作用

笔记

靶位包括:PrPC 向 PrPSc 的转化过程、PrPSc 结合至 PrPC 的过程、蛋白 X 结合位点及运输 PrPSc 至神经系统的步骤等。

【预防】

鉴于朊粒病目前尚无有效治疗,预防就显得尤为重要。常规用于处理患者血液和体液的预防措施均应遵循。物理方法有延长的高压蒸汽灭菌法(121℃,1kg/cm^2 压力,4.5 小时),可有效使用的化学试剂有 1mol/L NaOH 浸泡(30 分钟,重复 3 遍)或浓缩的(>3mol/L)异硫氰酸胍溶液均可完全灭活感染因子。必须注意的是:不充分的高压蒸汽灭菌法似乎可以诱导热抵抗性的朊粒亚种,不锈钢仪器即使在 10% 甲醛溶液处理后仍可保留传染性。用十二烷基硫酸钠(SDS)、蛋白激酶 K、链霉蛋白酶组合的灭活方法的研究已取得一些成功。高频气体等离子技术已成功用于手术器械消毒。含有效氯 0.0165 次氯酸钠溶液处理 2 小时,BSE 脑组织丧失传染性。朊粒病患者或任何退行性神经系统疾病患者的器官和组织不得用于器官移植。医务人员,尤其是那些治疗、护理朊粒病或怀疑有朊粒病患者的医护人员应该保持皮肤不破损,并严格遵守安全程序,减少该病的传播。

对从有 BSE 的国家进口活牛或牛肉及其制品,必须进行严格和特殊的检疫。禁止用牛羊等反刍动物内脏如脑、脊髓、骨、肉等作为饲料喂养牛。生产生物制品需用牛组织作为原料时,应考虑和了解生产这些材料的国家疯牛病流行情况。

此外,应对遗传性朊粒病家族进行监测,给予遗传咨询和产前 DNA 筛查。

(施光峰)

参考文献

1. Puoti G. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. Lancet Neurol, 2012, 11(7): 618-628.

2. Wang LH. Role of magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and electroencephalogram in diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol, 2012, 12.

3. Brian S Appleby. Rapidly progressive dementias and the treatment of human prion diseases. Expert Opin Pharmacother, 2011, 12(1): 1-12.

4. Iwamaru Y. Anti-prion activity of Brilliant Blue G. PLoS One, 2012, 7(5): e37896.

5. Valerie L.Sim. Prion Disease: Chemotherapeutic Strategies. Infectious Disorders-Drug Targets, 2012, 12: 144-160.

笔记

第十章 其 他

第一节 医院感染

医院感染（nosocomial infection，hospital infection 或 hospital acquired infection）曾称医院内感染、院内感染或医院获得性感染，中华人民共和国卫生部 2001 年统一定义为医院感染。是指住院患者在医院内获得的感染，包括在住院期间发生的感染和在医院内获得但在出院后发生的感染，但不包括入院前已开始或入院时已存在的感染。应该注意，对于没有明确潜伏期的感染，规定入院 48 小时后发生的感染为医院感染；有明确潜伏期的感染，自入院时起超过平均潜伏期后发生的感染为医院感染。医院工作人员在医院内获得的感染也属医院感染。

医院感染可分为外源性感染（exogenous infection）和内源性感染（endogenous infection）。外源性感染亦称交叉感染或者获得性感染（cross infection），是指携带病原微生物的医院内患者、工作人员或探视者，以及医院环境中病原微生物所引起的医院感染；内源性感染又称自源性感染（autogenous infection），是指患者自身皮肤或腔道等处定植的条件致病菌，或从外界获得的定植菌由于数量或定植部位的改变而引起的感染。

医院感染虽不是传染病，但与传染病同属于感染病范畴，不仅对患者个体造成伤害，而且有可能在医院内形成流行。因此，应加以重视。医学生学习医院感染有关知识，也是我国传染病学科接轨国际，从传染病学走向感染病学的一种体现。

【病原学】

细菌、病毒、真菌、立克次体和原虫等均引起医院感染。有时可从同一患者体内分离到不止一种病原体，可以是几种细菌的混合感染，也可以是细菌与真菌或病毒的感染。

与社区获得感染相比，医院感染的病原体具有以下一些特点：①以条件致病菌或机会病原体为主，前者是指在有诱发因素的患者中引起医院感染，后者是指仅仅在患者抗感染抵抗力下显著降低时引起临床疾病。②由于抗生素的广泛应用，医院感染的病原体多为耐药菌，甚至多重耐药菌。③医院感染病原体的变迁受抗生素普及和应用所影响。④常见铜绿假单胞菌和沙雷菌。⑤除细菌外，真菌是医院感染病原体的一个重要组成部分，深部真菌病几乎都是医院感染。

（一）细菌

细菌是引起医院感染的主要病原体，约 90% 以上的医院感染为细菌所致。自青霉素类药物普及以来，医院感染病原体中革兰阴性杆菌逐步增多，目前已占 60% 以上，尤其是肠道杆菌科细菌，如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、肠杆菌和沙雷菌等。近年来，假单胞菌属和其他单胞菌、不动杆菌属、产碱杆菌及黄杆菌属有上升趋势。革兰阳性菌中化脓球菌逐步减少，表皮葡萄球菌等凝固酶阴性的条件致病菌增多，常可引起严重的医院感染。嗜肺军团菌和其他军团菌属引起的肺部感染则是医院内获得性肺炎的主要病原体之一，约占医院内获得肺炎病原菌的 3%~10%。

近年来厌氧菌的耐药性也不断产生，类杆菌属是医院厌氧菌感染中最常见的病原菌，可引起胃肠道和妇科手术后的腹腔和盆腔感染，败血症和心内膜炎并非少见。梭杆菌属等可引起口腔和呼吸系统的感染。难辨梭菌是抗生素相关腹泻的主要病原菌。

结核分枝杆菌感染常常发生于免疫功能低下的人群。生长速度较快的一些非结核性分枝杆菌可在心脏手术后造成胸骨骨髓炎、心包炎和心内膜炎等。

需要注意的是，2012年8月，Lancet发表一篇报告指出，携带NDM-1基因的"超级细菌"具有更强的耐药性，它们能抵御除替加环素和多黏菌素之外的其他所有抗生素的药效，而其中一些细菌甚至对现在所有抗生素都有耐药性。在印度、巴基斯坦、英国、奥地利、比利时、德国、荷兰、挪威、瑞典、法国，加拿大、美国、肯尼亚、日本、新加坡、中国都有数量不等的确认病例。

(二) 真菌

由于超广谱抗菌药物的广泛应用，内置医用装置的应用增多，各种介入性操作和手术以及移植治疗的开展和免疫抑制剂的应用，医院内真菌感染的发病率明显上升，并且几乎都是条件致病菌和机会病原体。在医院感染的真菌病原体中，最常见的是念珠菌属，其中白念珠菌约占80%，成为医院内肺部感染和消化道感染的常见病原体，还可在静脉保留导管引起的败血症和免疫功能缺陷患者中造成严重感染。其他真菌包括曲霉、毛霉菌和新型隐球菌。

(三) 病毒

病毒也是医院感染的重要病原体。医院感染常见的病原体有疱疹病毒、合胞病毒、肠道病毒和肝炎病毒。其中，巨细胞病毒感染多见于移植及使用免疫抑制剂的患者中；合胞病毒常引起呼吸道感染；轮状病毒和诺瓦克病毒等肠道病毒常引起老年和婴幼儿患者的腹泻；乙型和丙型肝炎病毒感染主要与输血及输注其他血制品、血液透析密切相关。

【流行病学】

(一) 感染源

医院环境中的任何物体都可能成为感染源，包括体表或体内携带病原微生物的患者、携带者或医院工作人员，也包括病原微生物自然生存和滋生的场所或环境。

(二) 传播途径

在医院感染中，接触传播是最主要的传播途径，其次是血液传播、共同媒介物传播和呼吸道传播，生物媒介传播较少。

1. 接触传播 病原微生物从患者或带菌者直接传给接触者，如直接接触到感染者病灶的体液或性病患者的分泌物而受感染等。污染的手是接触传播的主要媒介，不仅可引起直接传播，还可造成间接接触传播。

2. 血液传播 是近年来较受重视的一种传播方式，主要见于乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒和人类免疫缺陷病毒传播。

3. 共同媒介物传播 主要见于药品、医疗器械和插管、导管、内镜、人工呼吸等侵袭性诊疗设备受病原微生物污染所致，一旦发生，可在短期内甚至同时引起多人感染。

4. 呼吸道传播 以空气中带有病原微生物的气溶胶微粒和尘埃为媒介。空调传播是空气传播的特殊形式，主要与军团病有关。雾化吸入和吸氧装置也可传播病原菌。

5. 消化道传播 主要见于因饮水、食物被污染而引起医院内肠道感染。

(三) 易感性

住院患者对条件致病菌和机会病原体的易感性较高，但下列患者更易发生医院感染：

1. 所患疾病严重影响了机体的细胞免疫或体液免疫功能；如恶性肿瘤、糖尿病、肝病、肾病、结缔组织病、慢性阻塞性支气管肺疾患和血液病患者。

2. 新生儿、婴幼儿和老年人。

3. 烧伤或创伤患者。

4. 接受免疫抑制治疗、移植治疗、各种侵袭性操作、异物的植入、长期使用广谱抗生素或污染手术的患者。

笔记

【发病机制】

(一) 宿主免疫功能减退

烧伤、创伤、手术及侵袭性诊疗措施造成皮肤黏膜屏障的破坏,免疫抑制治疗、放射治疗、抗肿瘤化学治疗以及糖尿病、肝病、血液病及恶性肿瘤等基础疾病所造成的免疫功能低下都是宿主免疫功能减退的相关因素。

(二) 各种侵袭性诊疗措施

各种插管、留置尿管、手术、血管内留置导管、各种内镜检查和人工呼吸等侵袭性操作为病原体入侵提供了直接的机会。

(三) 抗菌药物使用不当

长期广谱抗菌药物使用使体内正常菌群受到抑制而削弱了定植抵抗力,破坏了宿主微生态的平衡,同时使一些耐药并有毒力的菌株被选择而得以繁殖并引起医院感染。

【临床表现】

(一) 潜伏期

对于无明确潜伏期的感染,将入院48小时后发生的感染为医院感染;对于有明确潜伏期的感染,可以根据相应疾病的潜伏期推测是否为医院感染。

(二) 常见的感染部位和感染特点

1. 肺部感染(简称医院肺炎,nosocomial pneumonia,NP) 是最常见的医院感染,病死率位于医院感染首位。常发生于外科手术患者及肿瘤、白血病、慢性阻塞性肺炎、长期卧床或行气管切牙术、安置气管导管等重危患者中,ICU患者感染率更高。导致外科手术患者罹患肺炎的因素有:①术前住院时间长;②手术持续时间长;③上腹部手术和喉部手术;④应用呼吸机及其持续时间较长;⑤吸烟的患者。肺部感染的主要临床表现有发热、咳嗽、痰液黏稠、呼吸增快;肺部有湿啰音,可有发绀。确诊须经X线胸片检查与痰标本中检出相应的病原体。

肺部感染的病原体种类较多,以革兰阴性杆菌居多,约占60%以上,常见的有铜绿假单胞菌、不动杆菌属、克雷伯菌属和肠杆菌属等。革兰阳性球菌中以金葡菌为较常见。其他尚有肺炎链球菌、嗜肺军团菌及真菌等。ICU患者中可见MRSA、MRSE。危重患者和免疫功能低下者可见真菌、疱疹病毒类、沙眼衣原体、巨细胞病毒和非结核性分枝杆菌等。铜绿假单胞菌性肺炎患者的病死率可高达70%。

2. 尿路感染 也是常见的医院感染,在我国占医院感染第二位。常发生于尿路器械诊疗的患者,少数为血源性或其他不明原因所致。女性、老年、尿路梗阻、膀胱输尿管反流、膀胱残余尿和不规则抗菌药物治疗等均为诱发因素。临床可分为有症状泌尿道感染、无症状菌尿症和其他尿路感染。

(1) 有症状泌尿道感染:有尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状,或有下腹触痛、肾区叩痛,伴或不伴发热,尿检白细胞男性≥5个/高倍视野,女性≥10个/高倍视野,并符合下述之一者可诊断:

1) 清洁中段尿或导尿留取尿液(非留置导尿)培养革兰阳性球菌菌数≥10^4cfu/ml、革兰阴性杆菌菌数≥10^5cfu/ml、耻骨联合上膀胱穿刺留取尿液培养细菌菌数≥10^3cfu/ml。

2) 新鲜尿液标本经离心应用相差显微镜检查(1×400),在30个视野中有半数视野见到细菌。

3) 重复两次导尿标本的尿培养得到相同的病原学结果(革兰阴性菌或腐生葡萄球菌),菌落计数≥10^5cfu/ml。

4) 抗菌药物治疗2周后尿中细菌转阴者。

(2) 无症状菌尿症:患者无症状,但在近期(通常为1周)有内镜检查或留置导尿史,尿液培

笔记

养革兰阳性球菌浓度≥10^4cfu/ml、革兰阴性杆菌浓度≥10^5cfu/ml。

(3) 其他尿路感染(如肾、肾周围组织、输尿管、膀胱、尿道):①从体液或感染组织中分离出病原体;②肾脓肿或其他感染症状,通过直接检查、外科手术或病理组织检查而证实者;③影像学、手术、组织病理或其他方法证实者。

尿路感染的病原菌主要以大肠埃希菌为主,其次为肠球菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎链球菌、沙雷菌和念珠菌等。

3. 消化道感染 主要有抗菌药物相关性腹泻和胃肠炎。

(1) 抗菌药物相关性腹泻:又称伪膜性肠炎或假膜性肠炎。常常发生于胃肠道手术后、肠梗阻、尿毒症、糖尿病、再生障碍性贫血和老年患者应用抗菌药物过程中。由于医务人员污染的手和医院环境中均可分离出难辨梭菌,故医务人员在本病的传播中起重要作用。患者出现腹泻,可伴有水样便、血便、黏液脓血便等,或在粪便中见到斑块条索状伪膜,可合并发热,腹痛或腹部压痛,外周血白细胞升高。粪便涂片有菌群失调或培养发现有意义的优势菌群。纤维结肠镜检查见肠壁充血、水肿、出血,或见到2~20mm灰黄(白)色斑块伪膜。抗菌药物相关性腹泻中最重要的致病菌是难辨梭菌,金黄色葡萄球菌亦可在假膜性肠炎患者大便中检出,但仅是伴随菌而已。如不及时治疗,严重感染者病死率可达30%。

(2) 胃肠炎:主要为感染性胃肠炎,指入院48小时后腹泻稀便每天超过3次,连续2天以上者。为常见的流行性医院感染。常见的病原体有沙门菌、产肠毒素大肠埃希菌、致病性大肠埃希菌、侵袭性大肠埃希菌以及念珠菌等。志贺菌属、空肠弯曲霉菌、小肠结肠炎耶尔森菌、溶组织阿米巴原虫、轮状病毒和诺罗病毒等引起的胃肠炎也有医院内暴发流行的报道。临床表现因病原菌不同而异。

1) 产肠毒素大肠埃希菌肠炎:腹泻、粪便呈水样或蛋花样,镜检无脓细胞与白细胞。

2) 念珠菌肠炎:多发生于有基础疾病患者在应用广谱抗菌药物后。腹泻每天数次,严重者可有黑便。粪便涂片染色镜检可查见酵母样菌,用沙保培养基可有念珠菌生长。

3) 鼠伤寒沙门菌肠炎:主要发生于小儿,特别是婴幼儿,表现为急起发热、恶心和呕吐,腹泻每天可10多次,稀便或带黏液,可有脓血便,有腥臭味,粪便培养可有鼠伤寒沙门菌生长。多于5~7天内痊愈。本病可在新生儿病房、小儿病房中呈暴发流行,反复传播,不易控制,必须采取认真的隔离与彻底消毒措施。

4. 全身感染 发病率占医院感染的5%,其中原发性败血症(原发感染病灶不明显或由静脉输液、血管内检查及血液透析、静脉输入污染的药物或血液者引起的败血症)约占半数,其他来源于原发局部炎症或感染病灶。全身感染无特征性临床表现,不同病原体和年龄有较大差别,常见的表现为不规则寒战、高热达39~40℃以上,弛张热型,中毒症状显著,血常规检查白细胞显著增高可达15×10^9/L以上,中性粒细胞0.85~0.9以上,血培养有病原菌生长。系统炎症反应低下者,白细胞常不升高。确诊依靠血培养,最好多次行血培养,可提高阳性率并确定病原菌及敏感药物。常见病原菌是革兰阳性球菌,革兰阴性菌以及少数真菌。革兰阳性球菌以凝固酶阴性葡萄球菌最常见,其次为金黄色葡萄球菌和粪肠球菌。革兰阴性杆菌败血症主要为大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属,少数为铜绿假单胞菌及沙雷菌属。真菌主要为念珠菌属。少数可为两种以上细菌混合感染。

5. 其他 主要为各器官或组织手术后的感染,包括手术切口和手术部位的感染。器官移植相关的感染主要与免疫抑制有关。

(三) 各种患者的特点

1. 老年患者感染 老年人免疫功能低下,系统反应较差并常伴有某些基础疾病,容易发生肺部感染,甚至败血症。病原菌种类变化多,临床表现常不典型,咳嗽、咳痰、发热等可不明显,白细胞增高也可不显著。

笔记

2. 新生儿与婴幼儿的感染　由于发育未健全，易于发生各种条件致病菌的感染。临床表现不典型，常见的为肠道感染、呼吸道感染及败血症。

3. 患有基础疾病或肺、心、肝、肾、脑等重要脏器功能不全者，内分泌与代谢异常的患者如慢性肾上腺皮质功能减低与糖尿病，结缔组织疾病，严重血液系统疾病如白血病，恶性组织细胞增多症与恶性淋巴瘤，以及其他恶性肿瘤患者，这些患者免疫功能较低，易发生感染。而原发病的治疗如长期使用广谱抗生素、糖皮质激素、抗代谢药物，抗肿瘤化学治疗，放射治疗甚至联合应用抗真菌和抗厌氧菌药物等，可进一步加重菌群失调症。

【诊断】

（一）诊断标准

具有下列情况之一者可诊断为医院感染：

1. 患者在入院时不存在、也不处于潜伏期，而在医院内发生的感染，包括在医院内感染而在出院后发病者。
2. 自入院时起超过平均潜伏期后发生的感染为医院感染。
3. 无明显潜伏期的疾病，入院 48 小时后发生的感染。
4. 患者发生的感染直接与上次住院有关。
5. 在原有感染的基础上，培养出新的病原体，或出现新的不同部位的感染（除外脓毒血症迁徙灶）。
6. 新生儿在分娩过程中和产后获得的感染。
7. 由于诊疗措施激活的潜在性感染，如疱疹病毒、结核杆菌等的感染。
8. 医务人员在医院工作期间获得的感染。

（二）诊断依据

医院感染的诊断主要依靠临床资料、物理或生化检查、病原学检查等。

1. 病原诊断　对重症感染需要了解：①病原菌的种类及其特点；②病原菌对抗菌药物的敏感性；③病原菌分离出的部位，原发感染或继发感染；④多种病原体混合感染应区分主要病原体和次要病原体；⑤动态变化与菌群失调状况。

2. 病情诊断　需要了解：①感染部位：原发灶、毒血症、败血症和迁徙性炎症的部位；②老年人、婴幼儿或新生儿；③基础疾患种类、程度、治疗效果与现状；④诊治措施及其影响：侵入性诊疗措施、手术治疗的部位、引流、疗效与现状，免疫抑制治疗如化疗与放疗情况，抗菌药物治疗的详细情况如种类、剂量、用法、疗程、变动情况、疗效与不良反应以及菌群失调的优势病原菌。

【鉴别诊断】

下列情况不属于医院感染：

1. 皮肤黏膜开放性创口或分泌物中培养出细菌，但无任何临床症状，为细菌定植。
2. 由物理性或化学性刺激引起的炎症反应。
3. 新生儿经胎盘获得的感染（出生后 48 小时内发病），如单纯疱疹病毒、水痘病毒、巨细胞病毒、弓形虫或水痘等。
4. 全身感染的迁徙性病灶或原有的慢性感染复发，不能证明确系医院内获得者。
5. 患者原有的慢性感染在医院内急性发作。

【治疗】

（一）抗菌药物的合理应用

抗菌药物的合理应用要求有效、安全与节约。

1. 抗菌药物的选用依据 应考虑:①病原菌方面:病原菌的种类、特点、部位、药敏与动态变化等;②病情方面:感染部位,老年或小儿和基础疾病等;③抗菌药物方面:抗菌活性与其药代动力学特点,如吸收、分布与排泄特点,血药浓度高低,半衰期长短,血浆蛋白结合率高低,以及不良反应等。

2. 抗菌药物选用步骤

(1) 首先根据临床诊断估计病原菌,选药试治(经验治疗),对常见病原菌选用抗菌药物的参考如下:

革兰阳性球菌——青霉素、苯唑西林、大环内酯抗生素、庆大霉素、头孢哌酮和万古霉素等。

革兰阴性杆菌——氨苄西林、庆大霉素、氯霉素、哌拉西林、头孢唑林、二代头孢菌素、三代头孢菌素或氟喹诺酮类。

铜绿假单胞菌——阿米卡星、哌拉西林、氟喹诺酮类、或头孢哌酮、头孢他啶或亚胺培南 - 西拉司丁(泰能)等。

厌氧菌——甲硝唑和替硝唑、青霉素、克林霉素和拉氧头孢等。

深部真菌——两性霉素 B、咪康唑、酮康唑、氟康唑、伊曲康唑或氟胞嘧啶等。

念珠菌——口腔炎用 1% 甲紫,肠炎用制霉菌素。

老年人与肾功能不全者——慎用氨基糖苷类。

颅内感染——青霉素 G、氯霉素或三代头孢菌素。

(2) 根据培养出的病原菌与药敏试验结果调整用药,以后再根据疗效、不良反应酌情调整。为控制细菌的耐药性,必须加强抗菌药物的合理使用。

3. 抗菌药物的联合应用 应尽量减少联合用药,以免引起菌群失调。联合应用抗菌药物的指征为:①急性严重感染、病原菌未明确前,暂时应用;②严重混合感染一种抗菌药不能兼顾时。如同时有细菌和真菌感染,或两者细菌用一种抗菌药不能兼顾者。

4. 抗菌药物的用法 ①静脉滴注:常用于病情较重者,以迅速达到适当的血药浓度并维持有效浓度。病情减轻后可改为肌内注射或口服;②静脉推注:用于重症患者,病情好转后改为滴注;③肌内注射与口服:用于中度或轻度感染患者;④局部用药:可用于表浅或脓腔,剂量应相应减小。

关于剂量与疗程根据病情与药物而定。

5. 不良反应的防治 老年人和有基础疾病的患者较易发生不良反应、过敏反应与毒性反应,联合用药易引起菌群失调。

(二) 对症治疗

根据患者病情酌情处理:①基础疾患的相应治疗;②维持水电解质的平衡和补充必要热量和营养;③维护重要的生理功能,如呼吸与循环功能;④有脓肿或炎性积液者应及时争取有效的引流等。

【预防】

(一) 建立和健全医院感染管理组织

建立和健全医院感染管理组织是加强医院感染管理的关键。根据我国卫生部有关文件精神和各地具体情况可设立:

1. 医院感染管理委员会(小组)。
2. 医院感染管理科 负责实施委员会的决定和组织进行监测控制与管理工作等。
3. 医院感染控制中心 在条件成熟的城市,建立区域性的医院感染管理控制中心,组织、协调区域性的感染控制措施,培训、流行菌株的监测和报告。

(二) 建立医院的监测制度系统

主动地观察医院感染的发生、分布以及影响因素,定期整理并提供有价值的数据资料,如感

染率、病原体种类和细菌耐药谱等；了解医院感染的后果和控制感染措施的效果，以便采取更有效的对策。日常监测工作包括：①发现医院感染病例，确定感染的类别；②调查和汇集医院感染原因和诱因；③在患者、医护人员、医疗器械和环境中采样作培养，并作细菌药物敏感试验；④细菌耐药性的监测；⑤医院感染资料数据的积累、分析；⑥对有关监测资料及其分析说明做书面报告。

（三）预防措施

1. 建立和健全有关的规章制度 认真执行并经常督促与定期检查。

（1）清洁卫生方面：包括医院的环境卫生和科室与病室的清洁卫生。

（2）消毒方面：污物与污水的消毒，科室和病室的消毒，医院感染高发区的消毒。医护人员特别注意手的消毒。

（3）隔离方面：①病原性隔离：隔离传染病患者，以防其传播；②对医院感染患者：应对其分泌物、排泄物消毒；③对其他易感患者：进行保护性隔离，防止受感染。对医院的新职工应进行全面体检，包括结核菌素试验、测定乙型肝炎标志物。长期在病房工作的职工应定期进行鼻部及手部的细菌培养，如有葡萄球菌感染者，应予积极治疗，持续金黄色葡萄球菌携带者应停止在病房工作。

（4）医院污物处理：医疗垃圾应按照有关规范处理和消毒、运输。

（5）灭菌方面：中心供应室的消毒灭菌必须进行质量控制。

（6）无菌技术：必须严格执行手术室与其诊疗措施的无菌技术。

2. 医生、护士、检验与有关人员的培训与提高 讲授有关医院感染的防治知识。

3. 抗菌药物的合理应用 包括对医院感染与抗菌药物的理论知识的讲解，诊断治疗的指导和存在问题的解决。

（四）控制措施

针对该医院常见的医院感染或有局部暴发感染的控制措施。

1. 流行病学调查、分析与预防措施。

2. 患者的隔离 医院感染隔离应用的隔离技术现有7种，主要是根据病原体传播途径制定的。以不同颜色的卡片分别表示7种不同的隔离技术，安置在护理办公室和患者床头：黄色——严格隔离，橙色——接触隔离，蓝色——呼吸隔离，灰色——抗酸杆菌（结核病）隔离，棕色——肠道隔离，绿色——引流/分泌物隔离，粉红色——血液、体液隔离。这个分类隔离体系保留了严格隔离、呼吸隔离、结核病隔离和肠道隔离4类经典隔离，仅略加修改，如在肠道隔离中不强调穿隔离衣和戴手套。

3. 加强消毒与灭菌工作。

4. 医院感染患者的及时诊断与合理治疗。

（魏 来）

参考文献

1. 徐小元，于岩岩，魏来. 传染病学. 北京：北京大学医学出版社，2011.

2. 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准（试行）. 中华医学杂志，2001，81：314-320.

3. 魏来，李晓波，胡大一. 感染性疾病. 北京：科学技术出版社，2011.

4. Horan TC. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control，2008，36（5）：309-332.

5. Darley E. NDM-1 polymicrobial infections including vibrio cholerae. Lancet，2012，380（9850）：1358.

笔记

第二节 感染性休克

感染性休克(septic shock)也称败血症性休克或脓毒性休克，是指侵入血液循环的病原微生物及其毒素等激活宿主的细胞和体液免疫系统，产生各种细胞因子和内源性炎症介质，引起全身炎症反应综合征，并进一步作用于机体各个器官、系统，造成组织、细胞损害及代谢和功能障碍，甚至多器官功能衰竭，导致以休克为突出表现的危重综合征。感染性休克是微生物因子与宿主防御机制间相互作用的结果，因此微生物的毒力和数量以及机体的内环境与应答是决定休克发生发展的重要因素。老年人、婴幼儿、慢性疾病、长期营养不良、免疫功能缺陷及恶性肿瘤患者或较大手术后患者尤易发生。

感染性休克虽不是传染病，但与传染病同属于感染病范畴，应加以重视。

【流行病学】

美国每年约有75万例严重败血症或感染性休克患者，全球估计每年1800万例，并且每年以1.5%的速度增加，预计到2020年美国将发生100万例。发病率增加的原因包括：人口老龄化、有创操作增加、生命支持技术提高以及随之增加的耐药致病菌、免疫系统低下等因素。老年人感染性休克的发生率很高，约占全部感染性休克的40%。我国感染性休克占老年人休克的60%。败血症患者总体医院病死率为28.6%，而严重败血症及感染性休克患者病死率分别为25%~30%和40%~70%，感染性休克及其并发症是非冠心病性重症监护病房患者最常见的死因。

【病因学】

(一)病原微生物

感染性休克的病原菌包括革兰阴性及革兰阳性细菌、真菌，罕见为原虫及立克次体等。常见革兰阴性细菌，如肠杆菌科细菌(大肠埃希菌、克雷伯菌、肠杆菌等)；不发酵杆菌(铜绿假单胞菌、不动杆菌属等)；脑膜炎球菌；类杆菌等。革兰阳性细菌，如葡萄球菌、肺炎链球菌、梭状芽胞杆菌等。近年来，耐药菌引起的感染性休克越来越常见，如甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)、万古霉素耐药肠球菌(VRE)、青霉素耐药肺炎链球菌(PRSP)及耐药的革兰阴性细菌。临床上常见的引起感染性休克的疾病有肺炎、腹腔感染、肾盂肾炎、脓肿(尤其是腹腔脓肿)、败血症、化脓性胆管炎、蜂窝织炎、坏死性肌筋膜炎及脑膜炎等。医院获得性肺炎是医院内感染最常见的致死原因。

(二)宿主因素

原有慢性基础疾病，如肝硬化、糖尿病、恶性肿瘤、白血病、器官移植以及长期接受糖皮质激素等免疫抑制剂、抗代谢药物、细胞毒类药物和放射治疗，或留置导尿管及静脉导管等，在继发细菌感染后易并发感染性休克。因此感染休克也常见于医院内感染患者，老年人、婴幼儿、分娩妇女、大手术后体力恢复较差者尤易发生。

(三)特殊类型的感染性休克

中毒性休克综合征(toxic shock syndrome，TSS)是由细菌毒素引起的严重感染性中毒休克症候群。最初报道的TSS是由金葡菌所致，近年来发现类似症候群也可由链球菌引起。

1. 金葡菌TSS 是由非侵袭性金葡菌产生的外毒素引起。首例报道于1978年。早年多见于应用阴道塞的经期妇女，有明显地区性分布，主要见于美国，其次为加拿大、澳大利亚及欧洲某些国家。随着阴道塞的改进，停止使用高吸水性阴道塞后，金葡菌TSS发病率已明显下降；而非经期TSS增多，其感染灶以皮肤和皮下组织、伤口感染居多，其次为上呼吸道感染等，无性别、种族和地区特点。国内所见病例几乎均属非经期TSS。从患者的阴道、宫颈局部感染灶中

笔记

可分离到金葡菌，但血培养则阴性。从该非侵袭性金葡菌中分离到致热原性外毒素 C 和肠毒素 F，统称为中毒性休克综合征毒素 1（TSST-1），被认为与 TSS 发病有关。用提纯的 TSST-1 注入动物，可引起类似人类 TSS 的症状。TSS 的主要临床表现为急起高热、头痛、神志模糊，猩红热皮疹，1~2 周后皮肤脱屑（足底尤其显著），严重低血压或直立性晕厥。常有多系统受累现象，包括：胃肠道（呕吐、腹泻、弥漫性腹痛）；肌肉（肌痛、血 CPK 增高）；黏膜（结膜、咽、阴道）充血；中枢神经系统（头痛、眩晕、定向力障碍、神志改变等）；肝脏（黄疸、ALT 和 AST 值增高等）；肾脏（少尿或无尿、蛋白尿，血尿素氮和肌酐增高等）；心脏（可出现心力衰竭、心肌炎、心包炎和房室传导阻滞等）；血液（血小板降低等）。经期 TSS 患者阴道常有排出物，宫颈充血、糜烂，附件可有压痛。约 3% 复发。

2. 链球菌 TSS（STSS）　又称链球菌 TSS 样综合征（TSLS）。自 1983 年起北美及欧洲相继报道 A 组链球菌所致的中毒性休克综合征（STSS）。主要致病物质为致热性外毒素 A，其作为超抗原（super-antigen，SAg）刺激单核细胞产生肿瘤坏死因子（TNF-α）白介素（IL-1），并可直接抑制心肌，引起毛细血管渗漏而导致休克。国内于 1990 年秋至 1991 年春长江三角洲某些地区（海安、无锡等）发现猩红热样疾病暴发流行，为近数十年来所罕见。起病急骤，有畏寒、发热、头痛、咽痛（40%）、咽部充血、呕吐（60%）、腹泻（30%）。发热第二天出现猩红热样皮疹，恢复期脱屑、脱皮。全身中毒症状严重，近半数有不同程度的低血压，甚至出现昏迷。少数有多器官功能损害。从多数患者咽拭子培养中分离到毒力较强的缓症链球菌（streptococcus mitis）。个别病例血中亦检出相同致病菌，但未分离到乙型溶血性链球菌。从恢复期患者血清中检出相应抗体。将分离到的菌株注入兔或豚鼠皮下可引起局部肿胀及化脓性损害，伴体温升高。经及时抗菌(用青霉素、红霉素或克林霉素等）以及抗体休克治疗，绝大多数患者恢复。

【发病机制与病理】

感染性休克的发病机制极为复杂。20 世纪 60 年代提出的微循环障碍学说获得多数学者的公认，但微循环障碍学说并未完全揭示感染性休克的发病机制。目前的研究已从微循环障碍向细胞代谢障碍及分子水平的异常等方面深入。但必须指出，感染性休克是多种因素相互作用，互为因果的综合结果。

（一）微循环障碍学说

在休克的发生发展过程中，微血管经历痉挛、扩张和麻痹三个阶段。初期为缺血、缺氧期：通过神经反射、病因的直接作用等引起体内多种缩血管的体液因子增加，其中有交感 - 肾上腺髓质系统释放的儿茶酚胺、肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的激活、血小板黏附聚集产生的血栓素 A_2（TXA_2）和血小板活化因子（PAF）、花生四烯酸代谢产物白三烯（LT）以及内皮素等。上述因子的共同作用使 α 受体支配的微血管（主要有皮肤、骨骼肌、肾、肺、肝、胃肠道等）强烈收缩，外周阻力增高，造成毛细血管网灌注不足，导致缺血、缺氧以及毛细血管静脉压降低，由 β 受体支配的动 - 静脉短路开放。中期为淤血缺氧期：随着休克的发展，快速糖代谢异常和无氧糖酵解，导致乳酸生成增多，以及组胺和缓激肽等血管活性物质释放，微动脉与毛细血管前括约肌舒张，而微静脉则持续收缩，加上白细胞附壁黏着、嵌塞，致微循环内血流淤滞，其流体静水压增高，毛细血管通透性增加，血浆外渗、血液浓缩。有效循环血量减少、回心血量进一步降低，血压明显下降。此期缺氧和酸中毒更明显，氧自由基生成增多，引起广泛的细胞损伤。晚期为微循环衰竭期：血液进一步浓缩、血细胞聚集、血液黏滞性增高，又因血管内皮损伤等原因致凝血系统激活而引起 DIC，导致微血管床堵塞、出血，灌流更加减少等，导致多器官功能衰竭，使休克难以逆转。

（二）休克的细胞机制

微循环障碍在休克的发生中固然重要，但现在认为细胞损伤可能发生在血流动力学改变之前，细胞代谢障碍可为原发性，由病原微生物及其产物引起。感染性休克是败血症发生发

展过程中的并发症，是严重感染引起的全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）的一部分。SIRS 的本质是在病原微生物及其产物刺激下机体失去控制的、自我持续放大和自我破坏的炎症反应，表现为播散性炎症细胞活化，炎症介质 TNF-α、IL-1、IL-6、IL-8、IL-12 等大量产生和释放形成瀑布效应，并由此引起远膈部位的炎症反应。这些炎症介质主要是单核吞噬细胞系统对病原生物及其产物激活的过度反应，大量的炎症介质释放，一方面对控制病原菌感染有一定的作用，另一方面则引起组织细胞功能受损，如血管内皮细胞受损导致组织缺血缺氧，微循环障碍，导致各种组织器官的功能衰竭。

休克发生时细胞膜的功能障碍出现最早，胞膜损伤使细胞膜上的 Na^+-K^+-ATP 酶运转失灵，致细胞内 Na^+ 增多、K^+ 降低，细胞出现水肿。休克时细胞内最先发生变化的是线粒体病变，包括：①呼吸链功能发生障碍，造成代谢紊乱；②氧化磷酸化功能降低，致三羧酸循环不能正常运行，ATP 生成减少，乳酸积聚；③胞膜上的离子泵发生障碍，K^+ 和 Ca^{2+} 从线粒体丢失，胞质内 Ca^{2+} 增多。此外，胞膜上的磷脂酶 A_2 被激活，使胞膜磷脂分解，造成胞膜损伤，通透性增高，Na^+ 和水进入线粒体，使之肿胀、结构破坏。溶酶体含多种酶，为细胞内主要消化系统，休克时溶酶体膜通透性增高，溶酶释出，造成细胞自溶死亡。

（三）休克的分子机制

近 30 年以来，人们致力于感染性休克的分子机制研究，现已认识到人体通过一系列的模式识别受体来识别病原微生物的保守结构，即病原相关分子模式，这种先天性模式识别受体包括 Toll 样受体（Toll-like receptors，TLRs）、核苷酸结合寡聚化结构域（nucleotide-binding oligomerization domain，NOD）蛋白质和解旋酶中的维 A 酸诱导基因 1（retinoic acid inducible gene 1，RIG-1），广泛参与细胞内病原微生物的识别和介导信号转导。其中 Toll 样受体研究最为深入。革兰阳性细菌的肽多糖及革兰阴性细菌脂多糖（LPS）分别与 TLR-2 及 TLR-4 结合，从而启动细胞内信号传递。活化的核因子 NF-κB 从胞质转入胞核，并结合到转录起始位点，促进细胞因子如 TNF-α 及 IL-1β、IL-10 等的表达。TNF-α 及 IL-1β 是促炎因子，能活化机体的获得性免疫，但同时也对机体造成直接及间接的损害。TNF-α、IL-1 又可引起细胞因子 IL-6、IL-8、IL-12、α 干扰素（IFN-α）、血栓素、白三烯及血小板活化因子（PAF）等的释放，进一步放大炎症反应。

近年来，一氧化氮（NO）被确认为导致低血压的重要介质。NO 激活可溶性鸟苷酸环化酶，提高细胞内 cGMP 水平，引起血管平滑肌扩张和降低收缩反应性，造成顽固性低血压的发生和心肌收缩性的抑制。并可增加血管通透性，抑制线粒体呼吸，降低血管平滑肌反应性，增加内毒素对内皮细胞的损害。

感染性休克时，氧自由基和蛋白酶可引起弥漫性血管内皮损伤，暴露下层的胶原基质，胶原广泛暴露触发内源性凝血途径，导致纤维蛋白沉积和血栓形成。此外，TNF 抑制蛋白 C 活化和血浆中纤溶酶原激活因子抑制物（PAI-1）的增多，导致抗凝系统和纤溶系统活性下降。凝血途径的激活和抗凝系统、纤溶系统活性下降，使得凝血因子大量消耗，DIC 的发生导致以微血管内纤维蛋白的沉积为特征的 DIC 发生，表现为广泛的微血管血栓、组织灌注不良和器官衰竭。

（四）休克时的代谢改变

在休克应激情况下，糖原和脂肪代谢亢进，初期血糖、脂肪酸、三酰甘油增加；随着休克的进展，出现糖原耗竭、血糖降低、胰岛素分泌减少、胰高糖素分泌增多。休克早期，由于细菌毒素对呼吸中枢的直接刺激或有效循环血量降低的反射性刺激，引起呼吸增快、换气过度，导致呼吸性碱中毒；继而因脏器氧合血液不足、生物氧化过程障碍，线粒体三羧酸循环受抑制，ATP 生成减少，乳酸形成增多，导致代谢性酸中毒，呼吸深大而快；休克后期，可因肺、脑等脏器功能损害，导致混合性酸中毒，可出现呼吸幅度和节律的改变。ATP 生成不足使细胞膜上钠泵运转失灵，细胞内外离子分布失常，Na^+ 内流（带入水），造成细胞水肿、线粒体明显肿胀，基质改变；Ca^{2+} 内流，胞质内钙超载，激活磷脂酶，水解胞膜磷脂产生花生四烯酸，进而经环氧化酶和脂氧化酶途径生

笔记

成前列腺素、前列环素(PGI_2)和 TXA_2 以及白三烯等炎症介质,引起一系列病理生理变化,使休克向纵深发展。

（五）休克时重要脏器的功能和结构改变

1. 肺 感染性休克时肺的微循环灌注不足,肺表面活性物质减少,使大、小肺泡不能维持一定张力,从而发生肺萎陷。当肺部发生 DIC 时,微血栓形成致肺组织淤血、出血,间质水肿,肺泡有透明膜形成,进而发展为肺实变。

2. 心 休克时心肌纤维变性、坏死或断裂,间质水肿,心肌收缩力减弱,冠状动脉灌注不足,心肌缺血、缺氧。亚细胞结构发生改变,肌浆网摄 Ca^{2+} 能力减弱,Na^+-K^+-ATP 酶泵失活,代谢紊乱,酸中毒等可致心力衰竭。

3. 肾 休克时为保证心脑的血供,血液重新分配而致肾小动脉收缩,使肾灌注量减少。因此在休克早期就有少尿甚至间隙性无尿。在严重而持续性休克时,可造成肾小管坏死,间质水肿,致急性肾功能衰竭。并发 DIC 时,肾小球血管丛有广泛血栓形成,造成肾皮质坏死。

4. 脑 脑组织需氧量很高,但其糖元含量甚低,主要依靠血流不断供给。休克时脑灌注不足,星形细胞发生肿胀而压迫血管,血管内皮细胞亦肿胀,造成微循环障碍和血液流态异常而加重脑缺氧,致脑水肿。

5. 肝和胃肠 休克时易致缺氧,持久的缺氧使肝脏代谢氨基酸和蛋白质分解产物的功能受损,糖元耗竭。肝小叶中央区出现肝细胞变性、坏死。胃肠黏膜在休克各期也同样存在微循环的变化,缺血的黏膜损伤可以形成溃疡,患者表现为呕吐或血便。

【临床表现】

（一）休克早期

机体应激产生大量儿茶酚胺,除少数高排低阻型休克(暖休克)病例外,患者大多有交感神经兴奋症状、神志尚清,但烦躁、焦虑,面色和皮肤苍白,口唇和甲床轻度发绀,肢端湿冷。可有恶心、呕吐、心率增快、呼吸深而快,血压尚正常或偏低,脉压小。眼底和甲皱微循环检查可见动脉痉挛。尿量减少。

（二）休克中期

主要表现为低血压和酸中毒。收缩压下降至 80mmHg 以下,脉压小,呼吸表浅且快,心率快且心音低钝,脉搏细速,皮肤湿冷可见花斑,烦躁不安、嗜睡或意识不清,尿量更少或无尿,表浅静脉萎陷,抽取的血液极易凝固。

（三）休克晚期

可出现 DIC,患者有顽固性低血压、广泛出血(皮肤黏膜、内脏)和重要脏器功能衰竭,主要包括以下几点:①急性肾功能不全,表现为尿量明显减少或无尿。尿比重固定,血尿素氮、肌酐和血钾增高。②急性心功能不全,患者常有呼吸突然增快、发绀、心率加速、心音低钝或有奔马律等心律失常,亦有患者心率不快或呈相对缓脉,面色灰暗,中心静脉压和(或)肺动脉楔压升高,心电图可示心肌损害、心内膜下心肌缺血、心律失常和传导阻滞等改变。③成人呼吸窘迫综合征(ARDS),表现为进行性呼吸困难和发绀,吸氧亦不能使之缓解,无节律不整;肺底可闻及湿啰音,呼吸音减低,X 线摄片示散在小片状浸润影,逐渐扩展、融合;血气分析 $PaO_2<60mmHg$,重者 $<50mmHg$,或 $PaO_2:FiO_2 \leq 200$。④脑功能障碍,可引起昏迷、一过性抽搐、肢体瘫痪及瞳孔、呼吸改变等。⑤其他,肝功能衰竭引起肝性脑病、黄疸等。胃肠功能紊乱表现为肠胀气、消化道出血等。

休克为一严重的、动态的病理过程,其临床表现随病理过程进展而有所不同。但上述分期基本包括绝大多数患者的临床过程。近年来报告的中毒性休克综合征(toxic shock syndrome, TSS)是感染性休克的特殊类型,是由金黄色葡萄球菌或链球菌产生的外毒素引起的,以高热、休

笔记

克、多脏器功能损害(重者可出现昏迷)为主要临床表现,恢复期可出现皮肤脱屑。

【实验室检查】

(一) 血象

白细胞计数大多增高,在(10~30)×10^9/L之间,中性粒细胞增多,有中毒颗粒伴核左移现象。血细胞比容和血红蛋白增高为血液浓缩的标志。在休克晚期血小板计数下降且进行性减少,出凝血时间延长,提示DIC的发生。

(二) 病原学检查

为明确病因,在抗感染药物治疗前取血、脑脊液、尿、便及化脓性病灶渗出物进行培养(包括厌氧培养),培养阳性者作药敏试验。

(三) 鲎溶解物试验

鲎溶解物试验(LLT)有助于微量内毒素的检测,对判定革兰阴性细菌感染有帮助。

(四) 降钙素原

降钙素原(PCT)是判断全身性细菌感染的有力工具,逐步降低的PCT浓度水平,可以评估抗生素治疗有效。

(五) 尿常规和肾功能检查

尿常规可有少量蛋白、红细胞和管型。发生急性肾功能衰竭时,尿比重由初期的偏高转为固定、尿/血肌酐比值<15,尿渗透压降低,尿/血毫渗量之比<1.5,尿钠排泄量>40mmol/L等有助于肾前性功能不全鉴别。

(六) 血气分析

休克早期主要表现为动脉血pH偏高,氧分压(PaO_2)降低,剩余碱(BE)不变。休克晚期则转为pH偏低,PCO_2降低,BE负值增大。血乳酸含量测定有助于预后判断,严重休克时多明显升高。

(七) 生化检查

血清电解质测定血钠多偏低,血钾高低不一,取决于肾功能情况。休克晚期尿素氮、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酸磷酸激酶(CPK),乳酸脱氢酶同工酶均升高,甚至出现高胆红素血症,提示心肝肾功能受损。

(八) 血液流变学和有关DIC的检查

休克时血液黏度增加,初期呈高凝状态,其后纤溶亢进转为低凝。发生DIC时,血小板计数进行性降低,凝血酶原时间及凝血活酶时间延长,纤维蛋白原减少、纤维蛋白降解产物增多;血浆鱼精蛋白副凝试验(plasma protamine paracoagulation test,3P试验)阳性。有条件时可快速检测纤维蛋白溶解产物(FDP),如超过正常则反映有血管内溶血(继发性纤溶)。

(九) 心电图、X线以及B超等检查

心电图、X线以及B超等检查按需进行。

【诊断】

诊断必须具备感染及休克综合征这两个条件。

(一) 感染依据

大多数可找到感染病灶。重症肺炎、暴发性流脑、中毒型菌痢及重型肝病并发自发性腹膜炎等均有其特殊的临床表现。个别患者不易找到明确的感染部位,要注意与其他原因引起的休克相鉴别。

(二) 休克的诊断

笔记

临床上出现血压下降、脉压缩小、心率加快、呼吸急促、面色苍白、皮肤湿冷或花斑、唇指发

绀、尿量减少、烦躁不安或意识障碍时可以诊断为休克综合征。休克晚期可见皮肤瘀斑、出血不止甚至抽搐、昏迷等症状。对易于诱发休克的感染性疾病患者应密切观察病情变化，下列征象的出现预示休克发生的可能：

1. 体温骤升或骤降　突然寒战高热，体温 >40.5℃者；唇指发绀者；或大汗淋漓，体温不升 <36℃者。

2. 神志的改变　非神经系统感染而出现神志改变，经过初期的躁动不安后转为抑郁而淡漠、迟钝或嗜睡、大小便失禁。

3. 皮肤与甲皱微循环的改变　皮肤苍白、湿冷发绀或出现花斑，肢端与躯干皮肤温差增大。可见甲皱毛细血管袢数减少，往往痉挛、缩短、呈现断线状，血流迟缓失去均匀性。眼底可见小动脉痉挛，提示外周血管收缩，微循环灌流不足。呼吸加快伴低氧血症，和(或)出现代谢性酸中毒，而胸部 X 线摄片无异常发现。

4. 血压低于 80/50mmHg，心率明显增快(与体温升高不平行)或出现心律失常。休克早期可能血压正常，仅脉压减小，也有血压下降等症状出现在呼吸衰竭及中毒性脑病之后。

对严重感染的老年或儿童要密切观察临床症状的变化，不能仅凭血压是否下降来诊断感染性休克。某些时候感染性休克的早期症状是尿量减少。

实验室检查发现血小板和白细胞(主要为中性粒细胞)减少、血清乳酸值增高、不明原因的肝肾功能损害等。休克晚期除临床有瘀斑血倾向外，3P 试验等检查有助于 DIC 的诊断。

【鉴别诊断】

感染性休克应与低血容量性休克、心源性休克、过敏性休克、神经源性休克等鉴别。低血容量性休克多因大量出血(内出血或外出血)、失水(如呕吐、腹泻、肠梗阻等)、失血浆(如大面积烧伤等)等使血容量突然减少所致。心源性休克系心脏搏血功能低下所致，常继发于急性心肌梗死、急性心脏压塞、严重心律失常、各种心肌炎和心肌病、急性肺源性心脏病等。过敏性休克常因机体对某些药物(如青霉素等)或生物制品发生过敏反应所致。神经源性休克可由外伤、剧痛、脑脊髓损伤、麻醉意外等引起，因神经作用使外周血管扩张、有效血容量相对减少所致。

【治疗】

感染性休克的治疗应是综合性的，包括积极控制感染和抗休克治疗两方面。

(一) 病因治疗

应积极迅速地控制感染。在病原菌未明前可根据临床表现、原发病灶等推断最可能的致病菌，开始经验性治疗，致病菌确定后再根据药敏结果调整用药方案。抗生素使用原则是：选择强有力、抗菌谱广、对病原微生物敏感的抗生素；剂量要足，首次可加倍；联合用药，静脉给药；尽快给药。临床研究证实感染性休克患者应用抗生素每延误 1 小时其病死率增加 7.6%，因此，力争在诊断脓毒症及感染性休克 1 小时内静脉给予抗生素治疗，并提出了速度就是生命的观点(speed is life)。经验性治疗疗程一般不超过 3~5 天。一般抗生素治疗时间推荐为 7~10 天，对治疗反应缓慢、感染病灶无法通畅引流、免疫缺陷包括中性粒细胞减少的患者可延长疗程以获得充分治疗。

在强有力抗生素治疗的同时，感染源控制的原则还包括迅速定位诊断，选择合适的感染源控制措施如脓肿引流、清除感染坏死组织、去除体内可能感染的器具、明确控制正在进行污染的微生物感染源。这些感染的控制应在成功的液体复苏后尽早进行，完成感染源的控制应尽可能少地破坏正常组织(脓肿穿刺引流要优于外科手术，内镜胆汁引流要优于外科手术)，当血管内导管可能是脓毒症和脓毒症休克的感染源时，应在建立新的血管通路后立即拔除。

(二) 抗休克治疗

1. 早期复苏　一旦临床诊断为感染性休克，应尽快进行积极的液体复苏，在复苏的最初 6

笔记

小时内应达到复苏目标：中心静脉压（CVP）8~12mmHg；平均动脉压（MAP）≥65mmHg；尿量 >0.5ml/（kg·h）；中心静脉血氧饱和度（$ScvO_2$）或混合静脉血氧饱和度（SvO_2）分别 >70% 或 65%。如果感染性休克患者经补液 20~40ml/kg 后仍呈低血压状态，或不论血压水平如何而血乳酸升高 >4mmol/L，即应开始早期目标导向性治疗（early goal directed therapy，EGDT）。EGDT 是指在作出感染性休克诊断后最初 6 小时内达到血流动力学最适化并解决全身组织缺氧，通过纠正前负荷、后负荷、氧含量达到组织氧供需平衡的目标。并提出了"金时银天"（golden hour and silver day）的理念，强调这些管理措施应在最初 6 小时内完成。

2. 液体治疗　感染性休克时由于缺氧及毒素的影响，致使患者血管床容量加大及毛细血管通透性增高，均有不同程度的血容量不足。有效循环血量的不足是感染性休克的突出矛盾，补充血容量是治疗抢救休克最基本而重要的手段之一。液体复苏的早期目标为 CVP 至少 8mmHg（机械通气患者 12mmHg），并常需进行进一步液体治疗。晶体液和胶体液具有同等的安全性和有效性。对可疑低血容量患者的补液试验，开始 30 分钟内至少输入 1000ml 晶体液或 300~500ml 胶体液。只要血流动力学（即动脉压、心率、尿量）持续改善就继续补液。当心脏充盈压（CVP 或肺动脉球楔压）升高而血流动力学没有同时改善时，应减慢补液速度。

（1）胶体液：低分子右旋糖酐（分子量 2 万 ~4 万）：其主要作用是：①防止红细胞、血小板的互聚作用，抑制血栓形成和改善血流；②提高血浆胶体渗透压，拮抗血浆外渗，从而达到扩充血容量的目的；③稀释血液，降低血液黏稠度，加快血液流速，防止 DIC 的发生。其分子量小，易从肾脏排泄，且肾小管不重吸收，具有一定的渗透性利尿作用。低分子右旋糖酐每天用量为 500~1500ml，对有出血倾向和心、肾功能不全者慎用。偶可引起过敏反应。羟乙基淀粉（代血浆）：能提高胶体渗透压，而且不良反应少。其他如白蛋白、血浆，使用一定量低分子右旋糖酐后血容量仍不足时，可适量使用血浆、白蛋白。血细胞比容以维持在 30%~40% 为宜。

（2）晶体液：碳酸氢钠或林格液等平衡盐溶液所含离子浓度接近生理水平，应用后可提高功能性细胞外液容量，并可纠正酸中毒，对有明显肝功能损害者以用前者为宜。5%~10% 葡萄糖液主要供给水分和能量，减少蛋白和脂肪的分解。25%~50% 葡萄糖液尚有短暂扩容和渗透性利尿作用。休克早期不宜应用。

扩容治疗要求做到：①组织灌注良好，神清、口唇红润、肢端温暖、发绀消失；②收缩压 >90mmHg，脉压 >30mmHg；③脉率 <100 次 / 分；④尿量 >30ml/ 小时；⑤血红蛋白恢复至基础水平，血液浓缩现象消失。

3. 血管活性药物　在危及生命的低血压状态需要升压药治疗维持生命和组织灌注，低于某一 MAP 时各种血管床的自动调节能力丧失，而灌注对压力呈线性依赖。因此，一些患者需要升压药治疗以维持最低限度的灌注压和维持足够的血流。

（1）缩血管药物：通过其较强的 α 受体兴奋作用，可提高 MAP 而改善组织灌注，但血管管径却缩小。在下列情况下可考虑应用：①血压骤降，血容量一时未能补足，可短期内应用小剂量以提高血压，加强心肌收缩力，保证心脑血供；②与 α 受体阻滞剂或其他扩血管药物联合应用，以消除其 α 受体兴奋作用而保留其 R 受体兴奋作用，并可对抗 α 受体阻滞剂的降压作用，尤其适用于伴有心功能不全的休克病例。感染性休克时推荐用去甲肾上腺素 2~20μg/（kg·min）或多巴胺 5~20μg/（kg·min）作为一线升压药，但一定要在充分补充血容量的基础上使用，尽量经中心静脉导管给药。两者的主要差异是通对心脏指数和外周血管阻力不同的影响升高 MAP。多巴胺主要通过增加心脏指数升高 MAP，对血管阻力影响较小，多巴胺达到 10μg/（kg·min）时具有 α 和 β 肾上腺素能受体兴奋作用，当患者需要联合升压药和正性肌力药时可备选，应避免用于心动过速（心率 >120 次 / 分）的患者。去甲肾上腺素主要通过增加血管阻力而增加 MAP，对心脏指数影响较小，更为有效并避免了多巴胺引起的心动过速。去甲肾上腺素能比多巴胺更有效地逆转感染性休克患者的低血压。

(2) 扩血管药：适用于低排高阻型休克(冷休克)，应在充分扩容的基础上使用。常用者有：

1) α 受体阻滞剂：可解除去甲肾上腺素引起的微血管痉挛和微循环淤滞。可使肺循环内血液流向体循环而防止肺水肿。酚妥拉明作用快而短，易于控制。剂量为 0.1~0.5mg/kg，加入 100ml 葡萄糖液中静脉滴注，情况紧急时可以 1~5mg 稀释后静脉缓注，余量静滴。不宜用于心肌梗死、心力衰竭者，必要时应与等量去甲肾上腺素同时滴注以防血压急剧下降而造成不良后果。

2) 抗胆碱能药：为我国创用。有阿托品、山莨菪碱、东莨菪碱等。本组药物具有解除血管痉挛、阻断 M 受体、维持细胞内 cAMP/cGMP 的比值；兴奋呼吸中枢、解除支气管痉挛、保持通气良好；调节迷走神经、提高窦性心律、降低心脏后负荷、改善微循环；稳定溶酶体膜、抑制血小板和中性粒细胞聚集等作用。剂量和用法：山莨菪碱每次 0.3~0.5mg/kg(儿童剂量可酌减)；阿托品每次 0.03~0.05mg/kg；东莨菪碱每次 0.01~0.03mg/kg；隔 10~30 分钟静脉注射 1 次。病情好转后延长给药间隔，连续用药 10 次而无效者可改用或加用其他药物。不良反应有口干、皮肤潮红、散瞳、兴奋、心跳加快、灼热等。青光眼患者忌用。

3) 多巴胺：具有兴奋 α、β 和多巴胺受体的作用。当剂量较小时[2~5μg/(kg·min)]，主要是兴奋多巴胺受体，使内脏血管扩张，尿量增加；中等剂量时[6~15μg/(kg·min)]，主要是兴奋 β 受体，使心肌收缩力增强，心排血量增加，但对心率的影响较少，也较少引起心律失常；当剂量过大时[大于 20μg/(kg·min)]，则主要兴奋 α 受体，肾血管收缩。

(三) 维持水电解质酸碱平衡

根据实验室检查的结果及时调整，保持内环境稳定。特别注意纠正代谢性酸中毒。

(四) 糖皮质激素的应用

糖皮质激素有助于休克的逆转，降低病死率。一般可选用泼尼松龙或氢化可的松，疗程 3~5 天。应注意不良反应，如增加感染危险性、获得性肌病和代谢紊乱等。

(五) 维护重要脏器功能

1. 心功能不全的防治 顽固性休克与心力衰竭有密切关系。重症休克和休克后期常并发心功能不全，其发生的原因主要是心肌缺血、缺氧、酸中毒、细菌毒素、电解质紊乱、心肌抑制因子、肺血管痉挛，导致肺动脉高压和肺水肿，增加心脏前负荷，以及输液不当等引起。老年人和幼儿尤易发生。应及时纠正上述诱发因素。出现心功能不全征象时，应严格控制输液速度和量。除给予强心药物如毛花苷 C 或毒毛花苷 K 以降低心脏前后负荷外，可给多巴胺等血管活性药物，或血管解痉剂(需与去甲肾上腺素同用)，肾上腺皮质激素等，以防血压下降。同时给氧、纠正酸中毒和电解质紊乱以及输注能量合剂纠正细胞代谢的失衡状态。纳洛酮(naloxone)是抗休克的理想药物，它可使心搏出量增加，血压上升，并有稳定溶酶体膜、降低心肌抑制因子的作用。

2. 肺功能的维护与防治 肺为休克的主要靶器官之一，顽固性休克者常并发肺功能衰竭，引起急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)，同时脑缺氧、脑水肿等亦可导致呼吸衰竭。因而凡休克患者必须立即鼻导管或面罩间歇加压吸氧，保持气道通畅，必要时考虑气管插管或切开行辅助呼吸(间歇正压)，清除气道分泌物以防治继发感染；如仍不能使 PaO_2 达到 ≥60mmHg 水平，及早给予呼气末正压呼吸(PEEP)。血管解痉剂(酚妥拉明、山莨菪碱等)可降低肺循环阻力。控制入液量，尽量少用晶体液，输注白蛋白和呋塞米可减轻肺水肿。肾上腺皮质激素可促进肺水肿消退，尤其适用于幼儿。

3. 肾功能的维护与防治 休克患者出现少尿、无尿、氮质血症等肾功能不全的表现，其发生原因主要是由于有效循环血容量降低、肾血流量不足所致。肾损害的严重程度与休克发生严重程度、持续时间、抢救措施密切相关。积极采取抗休克综合措施，维持足够的有效循环血量，是保护肾功能的关键。如血容量已补足，血压亦已基本稳定，而尿仍少时，应快速给予 20% 甘露醇

笔记

250ml，也可用呋塞米（速尿）40mg 静脉注射，以上处理仍无效时，应按急性肾功能衰竭处理。

4. 脑水肿的防治 脑组织约需 20% 的总基础氧耗量，且对低氧非常敏感，易致脑水肿的发生。临床上可出现意识改变、一过性抽搐和颅内压增高征象，甚至发生脑疝。处理上应及时采取头部降温、及早给予山莨菪碱等脑血管解痉剂，使用渗透性脱水剂如甘露醇、呋塞米以及肾上腺皮质激素以防脑水肿的发生发展。

5. DIC 的防治 DIC 为感染性休克的严重并发症，是难治性休克重要的死亡原因。DIC 的诊断一旦确立后，应在去除病灶的基础上积极抗休克、改善微循环以及迅速有效地控制感染并及早给予肝素治疗。肝素剂量为 0.5~1mg/kg（首次一般用 1.0mg），以后每 4~6 小时静滴 1 次，使凝血时间延长至正常 2~3 倍。根据休克逆转程度及 DIC 控制与否来决定用药时间。如凝血时间过于延长或出血加重者可用等量的鱼精蛋白对抗。同时可使用双嘧达莫、丹参注射液及抑肽酶来作为辅助治疗。

6. 胰岛素强化血糖控制 与胰岛素强化治疗组比较（当血糖 >6.1mmol/L 时就开始胰岛素治疗，使血糖控制在 4.4~6.1mmol/L），胰岛素常规治疗组（当血糖 >11.0mmol/L 时才开始胰岛素治疗，使血糖控制在 10.0~11.0mmol/L）的病死率显著降低。但新近临床数据显示，胰岛素强化治疗易发生严重低血糖反应，并由此增加患者的病死率。因此，目前虽主张积极控制高血糖，但控制在 8.3mmol/L 以下即可，同时应高度警惕低血糖的发生。对所有静脉滴注胰岛素的患者以葡萄糖作为能量时，必须每 1~2 小时监测血糖水平，当血糖和胰岛素滴入速度稳定后，改为每 4 小时监测 1 次。经指尖毛细血管检测的快速血糖结果可能高估动脉血或血浆的血糖水平，应慎重解释。

【预后】

感染性休克的预后取决于下列因素：

1. 治疗反应 治疗后患者神志转清醒安静、四肢温暖、发绀消失、尿量增多、血压回升、脉压增宽则预后良好。

2. 原发感染灶的控制是否及时。

3. 伴有严重酸中毒和高乳酸血症者预后差，并发 DIC、心肺功能衰竭者预后严重。

4. 原患白血病、淋巴瘤或其他恶性肿瘤者休克多难以逆转。

5. 夹杂其他疾病如糖尿病，肝硬化、心脏病等预后亦差。

（龚国忠）

参考文献

1. Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign：international guidelines for management of severe sepsis and septic shock：2008.Crit Care Med，2008，36（1）：296-327.

2. Mendell GL，Bennett JE，Dolin R，et al. Principles and Practice of Infectious Diseases.7th ed.New York：Churchill Livingstone，2009.

3. Goldman L，Schafer AI. Goldman'S Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia：Elsevier Saunders，2012.

4. Levy MM.The Surviving Sepsis Campaign：results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Crit Care Med，2010，38（2）：367-374.

5. Funk DJ. Antimicrobial therapy for life-threatening infections：speed is life. Crit Care Clin，2011，27（1）：53-76.

笔记

第三节 感染微生态学简介

在人类的进化史中，人类与微生物密不可分，并与人体共同构成了一个“超生物体(superorganism)”。人体携带的微生物细胞总数是人体细胞的10倍，达10万~100万亿，重达1.2kg，接近人体肝脏的重量，其基因数量是人类基因组的50~100倍，人体基因组与人体微生物基因组共同组成的整体称为“宏基因组(metagenome)”。其中，肠道微生物为人体提供营养、调控肠道上皮发育和诱导先天性免疫，其功能相当于人体一个重要的“器官”。微生态学(microecology)就是专门研究微生物群的结构、功能以及与其宿主相互关系的一门生态学分支。

感染是微生物对宿主或宏生物的异常侵染所致的微生物与宿主或宏生物之间相互作用的一种生物学现象。感染微生态学(infectious microecology)主要研究感染的微生态原理以及防治措施，研究正常微生物群与其宿主相互作用过程中的感染规律。学习感染微生态学有关知识，不仅有助于引导医学生注重宽口径、多学科潜能的专业培养，也是我国传染病学科发展的要求。

【感染微生态学的概念】

感染微生态学是一门用微生态学理论和方法研究感染的发生、发展、结局并引导感染向宿主健康方向转移的微生态学分支，是微生态学、医学微生物学、免疫学与传染病学交叉而成的新兴学科。感染微生态学和微生态学一样，定位于微生物与宏生物(宿主)的相互关系和因这种关系所产生的表现和后果。

正常微生物群及其分类：

微生态学的核心是正常微生物群(normal microbiota)。所谓正常微生物群是微生物与其宿主在共同的历史进化过程中形成的生态结构，包括细菌、真菌、病毒及生物活性物质等。微生态系的存在和发展过程中充满着动态平衡和动态失衡。微生态平衡是健康的基础，一旦发生微生态失衡，可能使人体从正常情况转向病态。

正常微生物群是一个极为复杂的微生物群落(microbiota)复合体。正常微生物群可区分以下类别：按来源分类：内源性菌群(endogenic flora)，外源性菌群(exogenic flora)；按生境分类：原籍菌群(autochthonous flora)，外籍菌群(allochthonous flora)；按定位分类：常驻菌(resident flora)，过路菌(transient flora)。

人体存在着许多正常菌群系统，如肠道菌群、口腔鼻咽腔菌群、泌尿生殖道菌群、皮肤菌群等。其中，肠道正常菌群是人体最大的正常菌群系统，通过对肠道菌群的了解，可以加深我们对正常微生物群的认识。人体肠道有1000种以上细菌，生物量达10^{14}个。肠道菌群的生理功能包括以下方面：

1. 生物拮抗 正常菌群在人体某一特定部位黏附、定植和繁殖，形成一层菌膜屏障。通过拮抗作用，抑制并排斥过路菌群的入侵和群集，调整人体与微生物之间的平衡状态。20世纪70年代中期，荷兰微生物学者Van der Wanij提出定植抗力(colonization resistance，CR)概念。定植抗力是肠道正常菌群阻止潜在致病菌在肠道定植的阻抗力或抵抗力。肠道的定植抗力与厌氧菌有关，厌氧菌的增减，直接影响定植抗力。在20世纪90年代，李兰娟院士提出B/E值(即双歧杆菌和肠杆菌数量对数的比值)作为评估人体肠道微生物定植抗力的指标。

2. 免疫刺激 肠道正常菌群与宿主免疫屏障有关。无菌动物存免疫器官发育不良，免疫细胞数量下降，功能减弱等。肠道正常菌群中的乳酸菌和双歧杆菌对宿主免疫功能有增强作用，

笔记

能激活吞噬细胞和淋巴细胞,增加抗体形成,刺激脾细胞和派氏结细胞增殖的功能。近年来发现分段丝状杆菌(*segmentation filamentous bacteria*,SFB)与人体免疫密切相关,SFB 可以促进肠道 TH17 细胞的分化、成熟。

3. 物质代谢 肠道菌群与人体形成相互依赖、相互作用的关系。肠道正常微生物如双歧杆菌、乳酸杆菌等能合成多种人体必需的维生素,如 B 族维生素、维生素 K、烟酸、泛酸等;还能利用蛋白质残渣合成非必需氨基酸,如天门冬氨酸、丙氨酸、缬氨酸和苏氨酸等;并参与糖类和蛋白质的代谢,同时还能促进铁、镁、锌等矿物元素的吸收。

肠道菌群还有促进肠道上皮细胞发育、抗肿瘤等作用。

【感染微生态学的创新性】

(一) 感染性疾病认知模式的创新

传统感染性疾病认知模式是基于病原学的模式来研究人为什么会感染、感染的表现、发展以及预后。但是,实验证明病原体的暴露可能造成感染也可能不导致感染,而感染也不一定导致疾病。微生态学认为人体及动物宿主携带有大量的正常微生物群,在正常情况下,分布在消化道、呼吸道、泌尿生殖道及皮肤这些特定部位的正常微生物群形成机体的生物屏障,对外袭性致病性微生物起拮抗作用。机体是否感染以及感染后的发生发展不单取决于病原微生物对机体的侵袭力、产生的毒素等因素,还与机体的正常微生物平衡状态有关。

(二) 生物病因论的创新

传统的生物病因论认为感染是由致病性微生物引起的。微生态学认为,感染是生态平衡与生态失衡相互转化的重要内容。引起感染的微生物不一定是致病菌或病原体,而是正常微生物群易位或易主的结果。其中的肠道正常菌群易位引起感染已引起了广泛的关注。

(三) 抗感染手段的更新

观念的更新促进了抗感染手段的更新。抗生素治疗感染取得了令人瞩目的成就,但长期使用广谱抗菌药物导致微生态失衡,耐药菌株快速形成、流行,引起难以控制的甚至是致命的感染。目前微生态失衡,耐药性的产生已是全球性公共卫生问题。合理的应用抗生素十分必要,而微生态调节剂应用在预防和治疗感染中则显得更加必要。微生态调节剂包括益生菌(probiotics)、益生元(prebiotics)及合生元(synbiotics)。补充益生菌的目的在于恢复肠道微生态平衡,修复肠道菌膜屏障,提高肠道定植抗力,抑制潜在致病菌过度生长,促进肠上皮细胞分泌黏蛋白及潘氏细胞分泌 SIgA,调节全身免疫功能等。

【感染的微生态学特性】

(一) 感染的生理性

正常微生物群对其宿主生理功能调节作用的研究主要来自无菌动物与普通动物比较研究。无菌动物研究使"感染是生理现象"这个论点获得了坚实的实验证据。

无菌动物是在无菌环境中饲养的动物,除了极少数细胞内的病毒外,不与任何微生物接触。无菌动物的肠道及相关器官表现出结构和功能的特征,即"无菌相关性特征"(germfree associated characteristics,GAC)。而普通动物(conventional animal)本来就是与微生物群相联系的,因而其特征就是"菌群相关性特征"(microflora associated characteristics,MAC)。

与 GAC 比较,MAC 表现出轻微的炎症状态,即与微生物接触的轻微感染状态。同时 GAC 的免疫结构与功能远不如 MAC 发达。如果以 GAC 为生理标准,则 MAC 便成为"病理状态"了。GAC 与 MAC 的差异见表 10-1。

笔记

表 10-1　GAC 与 MAC 的差异

特　征	结构与功能	
	GAC	MAC
GALT	发育低	发育高
黏膜固有层	薄	厚
肠上皮微绒毛	短	长
胸腺	大	小
盲肠	大	小
胆汁	抱合型多	脱抱合型多
肠上皮细胞	较小	较大
细胞更换新时期	长	短

注：GALT（gut associated lymphoid tissue）：肠道相关性淋巴组织

与无菌动物相比较，普通动物呈现出感染状态。事实上应该认为正常普通动物的 MAC 是正常的，是生理的。

无菌动物存在免疫缺陷表现，包括免疫器官发育不全；免疫细胞的数量下降，功能减弱；特异性抗体分泌不足等，因此，肠道菌群是机体完成生理功能不可或缺的组成部分，是机体的重要“器官”。无菌动物及悉生动物模型揭示了多种常见肠道菌群对宿主有益作用及相关机制：脆弱拟杆菌是通过其特有成分——多糖 A（PSA），调节宿主免疫功能，包括促进 T 淋巴细胞的发育成熟，调控 Treg 细胞的表达，参与机体免疫耐受，抑制病理变态反应的发生；双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌通过改变肠道 pH 值，产生定植抗力等达到抵御病原菌和条件致病菌的感染。单定植分段丝状细菌（SFB）可促进无菌小鼠潘氏盘生发中心的发育，诱导 $CD4^+T$ 细胞及抗体 IgA 的产生。还可诱导促炎症细胞因子的表达，其机制与 SFB 促进促炎症 T 淋巴细胞（Th17）的发育成熟相关。无菌动物不仅揭示了生理状态下肠道微生态对宿主的共生作用，也为探讨病理状态下微生态与疾病发生发展的关系提供了有力工具。密西根大学 Freter 教授指出，现在没有任何生理指标是不与正常菌群相关联的。上述事实证明感染是宿主的生理现象。

（二）感染的生态性

微生态平衡是人体健康的基础，微生态失衡，极易导致感染性疾病的发生。传统感染的定义认为“是机体和入侵的病原微生物相互作用中所表现的病理生理过程”，强调病原体与宿主的相互关系。而从生态学的角度来分析，感染是微生物对宿主或宏生物的异常侵染所致的微生物与宿主之间相互作用的一种微生态学现象，感染主要表现出能使宿主由此产生对原籍菌的特异性或非特异性免疫反应。微生物与其宿主宏观生物之间的微生态平衡与微生态失衡是可逆的。转化的条件是外环境，转化的步骤是互生（mutualism）、抗生（antagonism）到偏生（amensalism）。因此，感染是微生态现象的一种表现。受到感染起因、微环境和宿主三个因素的平衡与失衡机制控制。

（三）感染的动态性

正常微生物群既是具体的又是相对的。其具体性表现在宿主一定生理时期，在特定的解剖部位，其定植的微生物群落总是由一定种群组成的。其相对性表现在同一个体在不同的生理时期，机体正常微生物群的结构和组成不尽相同。例如肠道菌群在人体机体出生时便开始形成，随后几天中逐步完善。新生儿的分娩和喂养方式决定菌群的定植模式。最先定植的细菌能够调节宿主肠道上皮细胞基因的表达，创造一个有利于它们定植的环境，同时抑制随后进入这一环境细菌的生长。因此，最初定植的菌群与宿主成年后稳定的菌群模式密切相关。根据细菌 16S rRNA 序列的分类，发现人体结肠内寄住的微生物群至少包括 14 个菌属，1000 以上菌种，其

笔记

中主要包括类杆菌属、双歧杆菌属，其次为乳酸杆菌属等。在种和亚种水平上，肠道菌群表现出极大的多样性。在正常情况下，这些菌群与人体之间保持动态平衡状态，若受到外环境的影响，如大量应用抗生素、免疫抑制剂、放化疗等，则平衡状态易被打破，发生感染性疾病，感染性疾病的发生是微生态平衡与微生态失衡转化的动态表现，即生态病因论。生态病因论认为，微生物的病原性不仅仅取决于微生物种的特性，而且更重要的是取决于宿主、环境及微生物三方面的微生态平衡的定性、定量、定位及定主的转化结果。

总之，感染是病因（微生物）、宿主和环境三角的动态相持过程，感染发生瞬间就启动了感染三角的每个环节。感染伊始，感染三角就由平衡转为不平衡，不平衡又每时每刻都在不同空间中向平衡发展。任何新感染的发生、发展及结局是感染三角动态的不平衡到平衡的过程，这就是感染的动态性。

（四）感染与免疫

免疫是正常微生物群的一个重要生理功能。生物拮抗理论的要点是正常菌群直接参与机体生物防御的屏障结构，这些屏障结构包括黏膜上皮细胞等机械屏障，正常微生物群与黏膜共价结合的膜菌群（生物屏障），加上机体产生的酶、活性肽，以及代谢产物（如乙酸、丙酸、丁酸等）共同组成化学屏障结构，以及免疫赋活作用产生的 SIgA（黏膜免疫）、IgM、IgD（体液免疫）及各种免疫活性细胞和细胞因子（细胞免疫）等形成的免疫屏障结构，以阻止致病菌的定植；制约过路菌的过度繁殖；直接影响过路菌的定植、占位、生长和繁殖。这些机械、生物、化学和免疫屏障，具有占位、定植抗力、营养争夺等生物共生或互生，或生物竞争，或拮抗作用。因此，生理性免疫，特别是免疫防御，是宿主重要生理功能，感染是免疫诱发因素，是免疫发生的重要基础。没有感染就没有免疫。

宿主肠道免疫系统建立取决于肠道微生态的建立，并对全身性免疫、包括特异性及非特异性免疫起到重要的调节作用。类杆菌、厌氧芽胞梭菌在促进宿主免疫系统成熟、T 细胞分化方面有着重要作用。后续的研究证实回肠末端定植的分节丝状菌对 Th17 细胞分化十分重要，结肠中定植的脆弱拟杆菌、厌氧芽胞梭菌 A4 和 A 14 亚群对 Treg 细胞形成和降低免疫应激具有调节作用。

宿主的免疫特性对肠道微生态建立具有重要意义。通过同卵双胞胎研究发现，宿主基因对肠道菌群具有重要的作用，并对宿主的免疫反应（如肠炎、肠道感染、移植排异反应）起到重要作用。同年 Arumugam 等发现炎症性肠病（IBD）与特异肠道共生菌、T 细胞分化相关，提示肠道共生菌复杂的动态变化影响肠道的天然免疫平衡，改变机体对感染、炎症等的易感性，肠道共生菌参与了宿主肠系乃至机体免疫系统的塑造。

【感染的微生态学机制】

感染的发生、发展和结局是病菌与宿主机体相互作用的过程，包括病菌的入侵机制，与宿主上皮细胞的黏附机制，与宿主黏附部位微生境内其他细菌的拮抗机制以及刺激宿主发生免疫互作的机制。

（一）感染的发生

感染的发生包括以下四点：

1. 定量改变 机体体表及与外界相通的腔道上皮细胞的微生境中定植着多种微生物，正常情况下，它们的种类和数量保持相对平衡，宿主上皮细胞外形成生物膜屏障。在抗生素等因素影响下，原生境敏感菌减少了，耐药菌增加了，优势条件致病菌群就可成为感染的原因菌。B/E 值可以判断肠道微生物定植抗力变化。

2. 定性改变 外籍菌侵入易感生境并生长繁殖，就可以引起感染 这类菌主要是具有传播性的外源菌或过路的病原菌。

笔记

3. 定位改变 正常菌群都有其特定的定位。在抗生素、外伤等因素影响下可发生易位(translocation)。例如大肠埃希菌易位到呼吸道就会引起感染或致病。

4. 定主改变 各种宏生物种群都有其自身的特定正常微生物菌群，如果转移到另外宏生物种群，某些微生物就会引起宿主发病或感染。例如贝壳类的正常菌群水弧菌转移到人体就可引起人类腹泻。禽类的正常菌群弯曲菌转移到人类就可引起胃肠道疾患。上述"四定"不是孤立的，是综合的，在病因、微环境及宿主相互作用中发挥作用。

（二）感染的发展

感染的发生是感染初级阶段。在初级阶段启动后，感染就进入发展阶段。主要通过免疫反应，包括先天性和后天获得性免疫。除免疫因素之外，作为宿主抵抗力一部分的正常菌群也逐渐在新的基点上趋向平衡。发展阶段，在病因与宿主斗争的顶峰之后，便转向结局阶段。

（三）感染的结局

感染结局阶段是病因与宿主斗争的结果。对感染个体来说只能有一个结局。如果从感染的群体来看，感染结局是一个由死亡、患病及健康组合的连续量变过程的感染谱(infection spectrum)。

疫苗接种就是利用人工创造感染，减少死亡和发病，增加隐性感染，预防再感染，保护健康，建立人工免疫屏障。人工免疫屏障和自然免疫屏障都证明感染是生理性的客观事实。

【感染的微生态学防治】

（一）感染防治观念的变革

传统的抗感染观念，从疾病出发，一菌一病，所用抗生素在杀死某些致病菌的同时也会抑制或杀死正常菌群，往往会造成微生态失衡、细菌耐药，引起难治性感染、多器官功能损伤，严重危害人体的健康。

2001 年李兰娟院士从感染微生态学角度提出"合理应用抗生素与维护微生态平衡相结合"的抗感染策略，从健康出发，合理应用抗生素，杀死致病菌的同时使用微生态调节剂补充或促进正常菌群生长，维护微生态平衡，保护器官功能，实现了对感染认知的创新、抗感染策略和手段的创新。

（二）微生态调节剂防治感染的原理

微生态调节剂是利用正常微生态成员或其促进物质制成的制剂，具有补充或充实机体正常微生物群落，维持或调整微生态平衡，防治疾病、增进健康等功能。微生态调节剂防治感染的机制包括：通过补充或促进有益菌生长增强黏膜屏障、定植抗力，调节机体免疫能力，促进营养物质代谢，降低内毒素、胆固醇、血氨等有毒物质含量。

（三）微生态调节剂的种类

微生态调节剂大致可分为益生菌、益生元和合生元三类。《中华人民共和国药典》2010 版第三部中收录的可用于微生态活菌制品的生产菌种有：长型双歧杆菌、青春型双歧杆菌、婴儿型双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜酸乳杆菌、嗜热链球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、蜡样芽胞杆菌、枯草芽胞杆菌、凝结芽胞杆菌、酪酸梭状芽胞杆菌、地衣芽胞杆菌、德氏乳杆菌；由其中单一菌种或混合制成的微生态活菌制品 22 种。国际上用于微生态活菌制品的种类和生产菌种数量更多。

益生元是一种不被宿主消化的食物成分或制剂，它能选择性地刺激一种或几种结肠内常驻菌的活性或生长繁殖，起到增进宿主健康的作用，主要包括低聚果糖、低聚木糖、低聚半乳糖、大豆低聚糖和低聚葡萄糖等。目前，益生元主要用作食品。

合生元是益生菌和益生元的组合制剂，或再加入维生素、微量元素等。它同时具有补充益生菌和促进益生菌生长的功能，作用持久，从而更加有效地维护机体的微生态平衡，防治感染。

（李兰娟）

笔记

参考文献

1. 李兰娟.感染微生态学.第2版.北京:人民卫生出版社,2012.

2. Chen Y. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. Hepatology,2011,54(2):562-572.

3. Tremaroli V. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. Nature,2012,489(7415):242-249.

4. Maynard CL. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. Nature,2012,489(7415):231-241.

5. Hooper LV. Interactions between the microbiota and the immune system. Science, 2012,336(6086):1268-1273.

第四节 抗菌药物的临床应用

一、抗菌药物的定义与范畴

抗菌药物(antibacterial agents)系指具杀菌或抑菌活性、主要供全身应用(含口服、肌注、静注、静滴等,部分也可用于局部)治疗各种细菌性感染的药物,包括各种抗生素、磺胺药、硝咪唑类、喹诺酮类、呋喃类、抗结核、抗真菌等化学药物。其中抗生素原指"在高稀释度下对一些特异微生物有杀灭或抑制作用的微生物产物及其衍生物",部分抗生素具有抗肿瘤作用,不属于本章所讨论内容。学习抗菌药物有关知识,是传染病学教学内容与临床实际相结合的需要。

二、抗菌药物的临床应用原则

抗菌药物临床应用,必须遵照以下基本原则:

(一)细菌性感染是抗菌药物应用的唯一指征

抗菌药物只对各种细菌和真菌感染(部分抗菌药物也用于支原体、衣原体,螺旋体、立克次体及部分原虫等病原微生物所致的感染)治疗有效,缺乏细菌感染的证据者均无用药指征。

根据抗菌药物只对细菌性感染有效这一原则,临床应用抗菌药物必须是怀疑或确诊的,可以用抗菌药物治疗的病原微生物感染(主要为细菌性感染),必须杜绝缺乏指征的抗菌药物应用。

临床部分可以通过抗菌药物应用预防的感染也属于用药指征,如外科为手术而预防性应用抗菌药物、霍乱接触者预防性应用抗菌药物等。

(二)确定感染类型、明确感染病原、了解患者病理生理状况与药物特点,制订正确的用药方案

1. 确定感染部位与类型,是开展抗菌药物治疗的前提 应用抗菌药物之前,必须明确患者存在细菌性感染及其类型。临床上细菌感染种类繁多,感染部位各不相同,如呼吸道感染、泌尿道感染、血流感染、神经系统感染、皮肤软组织感染、腹腔感染等,从感染获得场所又可以分为社区获得性感染与医疗机构相关性感染等,这些感染发生人群、病原菌种类、细菌耐药等有所不同,临床需要加以关注。

2. 了解感染病原菌种类与敏感性,正确选择抗菌药物 对于确定需要应用抗菌药物治疗的感染性疾病,处方者需要掌握感染病原谱,针对常见病原菌选择抗菌药物,不过分强调覆盖所有可能的病原体。在开始抗菌治疗前,先留取相应标本送细菌培养,进行病原体鉴定与药敏试验。

如危重患者病情不允许等待时，可根据患者的发病情况、发病场所、原发病灶、基础疾病等推断最可能的病原菌，结合当地及本单位抗菌药物耐药情况等进行经验治疗，一旦获得培养结果，则应参考药敏试验结果与患者情况调整用药方案。对于阳性的培养结果要进行分析，区别真正的病原体、定植细菌和污染菌。

病原检查对感染性疾病的诊治具有重要作用。虽然临床上许多感染性疾病可以通过经验性治疗治愈，但在不同时间、不同感染、不同医疗单位，致病菌种类、构成、药物敏感性有很大差别，实际上每次常规病原检查也就是为下一次经验治疗积累经验。临床医师，特别是感染科医师掌握必要的临床微生物知识，犹如心血管病医师掌握心电图分析技能之必要。

抗菌药物经验治疗需结合本地区、本单位细菌耐药状况选用药物。细菌耐药情况在不同时间不同地区有很大变化，如我国周边地区（如香港、韩国）耐青霉素 G 肺炎链球菌高达 50% 以上，国内比率 <5%，青霉素 G 仍可作为我国非脑膜炎肺炎链球菌感染治疗的首选药物，但我国肺炎链球菌对大环内酯类耐药率高达 50% 以上，大环内酯类不宜作为肺炎链球菌感染经验用药；同样我国肠杆菌科细菌产生的超广谱 β- 内酰胺酶以 CTX-M 型为主，主要对头孢噻肟、头孢曲松耐药性较高，而欧美国家则以 SHV、TEM 型为主。

3. 熟悉抗菌药物的药理学特征和不良反应，制订合理的治疗方案 临床医师必须充分了解各种抗菌药物的药效学（抗菌谱和抗菌活性）和人体药代动力学（吸收、分布、代谢和排出过程）特点，应根据不同药物的临床适应证正确选用抗菌药物。

药代动力学反映抗菌药物在体内吸收、分布和消除的过程，药效学反映血药浓度与药理、毒理作用之间的关系，包括血药浓度与抗菌作用的关系。药代动力学 / 药效学（PK/PD）的结合可以反映随时间而变化的抗菌药物的抗菌作用，是更符合临床的抗菌药物药学参数。常用抗菌药物药理学特点如下：

【青霉素类】

青霉素 G 为第一个应用于临床的抗菌药物，虽经多年临床应用，但在各种敏感菌所致感染的治疗中，其他药物仍难以匹敌，主要用于革兰阳性球菌（除葡萄球菌外）和奈瑟菌属感染以及梅毒、钩端螺旋体病、气性坏疽、炭疽等的治疗。耐酶青霉素（对青霉素酶稳定的青霉素类药物）包括苯唑西林、氯唑西林、氟氯西林及双氯西林，对葡萄球菌所产生的 β- 内酰胺酶稳定，对革兰阴性菌无抗菌作用，主要用于治疗产酶葡萄球菌所引起的各种感染。氨基青霉素以氨苄西林与阿莫西林为代表，具有广谱抗菌活性，对革兰阳性菌作用逊于青霉素，但对流感嗜血杆菌、肠球菌及部分肠道杆菌有抗菌作用，近年细菌对其耐药率较高，主要用于肠球菌、敏感革兰阴性菌所致各种感染，包括中枢神经系统感染。志贺菌和沙门菌对本品耐药率较高。抗假单胞菌青霉素有羧苄西林、磺苄西林、呋布西林、美洛西林、哌拉西林、阿洛西林等。口服青霉素有青霉素 V 钾、仑氨西林等，氨苄西林、阿莫西林也可口服。

【头孢菌素类】

按照药学特征进行分代：

第一代头孢菌素对葡萄球菌（包括耐青霉素葡萄球菌）、大肠埃希菌、奇异变形杆菌、伤寒沙门菌、志贺菌、流感嗜血杆菌等有较强抗菌活性。注射剂用药后血药浓度较高，可用于敏感菌所致的较严重感染，主要品种有头孢唑林、头孢拉定、头孢硫脒。头孢氨苄、头孢羟胺苄、头孢他啶等口服品种抗菌作用较头孢唑林为差，适用于各种轻、中度感染治疗。

第二代头孢菌素抗菌谱较第一代为广，对革兰阳性菌活性与第一代相近或稍差，对革兰阴性菌作用增强，但部分肠杆菌科细菌，包括普通变形杆菌、沙雷菌属、枸橼酸杆菌属对其敏感性差，不动杆菌属、铜绿假单胞菌则基本耐药。可用于敏感革兰阳性和阴性菌的各种感染。常用

笔记

注射品种有头孢呋辛、头孢替安、头孢孟多，口服产品有头孢克洛、头孢丙烯、头孢呋辛酯等。

第三代头孢菌素对β-内酰胺酶更稳定(易被超广谱β-内酰胺酶水解[ESBL])、抗菌谱更广，对肠杆菌科细菌、奈瑟菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、溶血性链球菌以及部分厌氧菌有强大抗菌活性，对葡萄球菌的作用较第一、二代头孢菌素差，对肠球菌无抗菌活性。注射用药后血浓度高，在脑脊液中(特别是有炎症情况下)能达有效血浓度，肝肾毒性低。适用于严重革兰阴性及敏感阳性菌感染，病原未明感染的经验治疗、医院内感染等。头孢噻肟为临床常用品种；头孢曲松半衰期长达6~9小时，可每天给药一次；头孢哌酮具有抗铜绿假单胞菌活性，但对多数β-内酰胺酶的稳定性较差；头孢他啶为第三代头孢菌素中抗铜绿假单胞菌活性最强者。其他尚有头孢唑肟、头孢甲肟、头孢地嗪、头孢匹胺、头孢磺啶及头孢咪唑等。

口服第三代头孢菌素品种也比较多，但大多口服吸收较差，抗菌活性在不同品种间存在较大差异，主要用于各种轻、中度感染和注射用抗菌药物的转换治疗。临床常用产品有头孢克肟、头孢他美酯、头孢布烯、头孢地尼、头孢泊肟酯、头孢妥仑酯、头孢特伦酯、头孢卡品酯等。

第四代头孢菌素有头孢匹肟、头孢匹罗、头孢噻利等，主要对细菌产生的头孢菌素酶稳定，具有抗铜绿假单胞菌活性，抗阳性菌活性较三代头孢菌素强。第四代头孢菌素对ESBL不稳定。

近年来在国外研究或上市的具有抗MRSA活性的头孢菌素有头孢匹普、头孢洛林，被称为第五代头孢菌素。

【不典型β-内酰胺类抗菌药物】

头霉素与头孢菌素结构差异在于其母核第7位碳存在甲氧基侧链，对β-内酰胺酶很稳定，抗菌谱与第二代头孢菌素相仿，对肠杆菌科细菌作用强，对各种厌氧菌包括脆弱类杆菌也有良好的抗菌活性。适用于厌氧菌或厌氧菌与需氧菌混合感染，如腹腔感染、盆腔感染、肺脓肿等。主要品种有头孢西丁、头孢美唑、头孢替坦、头孢米洛、头孢拉宗等。这类药物大多含四氮唑环结构，可影响凝血功能、导致戒酒硫氧反应。

氧头孢烯类具有第三代头孢菌素抗菌谱广、抗菌活性强的特点，对厌氧菌也具有良好抗菌作用，对β-内酰胺酶稳定。品种有拉氧头孢与氟氧头孢，前者因可能影响凝血功能，大剂量应用时有出血倾向，应用受限。

单环β-内酰胺类对革兰阴性肠杆菌科细菌作用强，对多种β-内酰胺酶稳定，对ESBL不稳定，对革兰阳性菌、厌氧菌作用差，属窄谱抗菌药；适用于各种阴性菌所引起的感染，与青霉素类或头孢菌素类交叉过敏发生率低。产品有氨曲南、卡芦莫南等。

碳青霉烯类抗菌谱极广，抗菌活性甚强，对革兰阴性、阳性需氧菌和厌氧菌有抗菌活性，对β-内酰胺酶(包括ESBL、头孢菌素酶)稳定，包括具有抗铜绿假单胞菌活性与不具有抗铜绿假单胞菌活性两组，前者有亚胺培南/西司他汀、美洛培南、比阿培南、帕尼培南/倍他米隆等，后者仅有厄他培南。这类药物主要适用于各种细菌所致的严重感染、多种细菌混合性感染、病原不清的感染以及免疫功能缺陷者感染。亚胺培南对肾小管上皮细胞中去氢肽酶Ⅰ不稳定，需与该酶抑制剂西司他汀复方应用。美洛培南则对肾去氢肽酶稳定，不需与酶抑制剂合用。近年来，医院感染中所分离的非发酵菌对碳青霉烯类耐药率较高。厄他培南是长半衰期药物，可每天一次给药。

【β-内酰胺酶抑制剂及其复方制剂】

克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦等β-内酰胺酶抑制剂，通过与β-内酰胺酶结合，不可逆竞争性抑制β-内酰胺酶活性，保护与其共用β-内酰胺类药物免于水解，保持或恢复抗菌活性，酶抑制剂本身不具有抗菌作用(舒巴坦具有抗不动杆菌活性)，三者以他唑巴坦抑酶作用最强。临床应用的含酶抑制剂的复方产品有阿莫西林/克拉维酸、替卡西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、

头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦；国内自主开发的复方制剂比较多，但大多缺乏深入与全面的基础与临床研究。

【氨基糖苷类】

氨基糖苷类共同特点为：①水溶性好、性质稳定，在碱性环境中作用较强；②抗菌谱广，属杀菌剂，对葡萄球菌、需氧革兰阴性菌有良好抗菌活性，部分产品对结核分枝杆菌或铜绿假单胞菌有良好作用；③胃肠吸收差，需注射给药，可一天一次给药。与血清蛋白结合率低，大部分以原型经肾脏排泄，肾功能减退时血药半衰期显著延长，应予调整给药方案；④均有不同程度的肾毒性和耳毒性，对神经肌接头有阻滞作用；⑤细菌对各品种间有部分或完全交叉耐药；⑥与头孢菌素类或青霉素类联合应用，对多种细菌产生协同杀菌作用。

链霉素与卡那霉素临床应用时间较长，耐药菌产生日益增高，临床已较少应用，链霉素仅适于与其他抗结核药物联合用于结核病初治患者，与青霉素G或氨苄西林联合治疗鼠疫和布氏菌病；大观霉素仅用于淋病治疗。庆大霉素、妥布霉素是治疗肠杆菌科和铜绿假单胞菌感染疗效较好的品种，两者有较大程度的交叉耐药，细菌耐药率高；阿米卡星、异帕米星对肠道杆菌、铜绿假单胞菌所产生的钝化酶稳定，临床分离对庆大霉素、妥布霉素耐药肠杆菌科细菌，大部分对阿米卡星敏感，可作为对庆大霉素耐药细菌感染治疗药物。依替米星与奈替米星特性相似，细菌耐药率高。

【喹诺酮类】

按照结构与药学特征分为以下不同代别：

第一代喹诺酮类药物抗菌活性差，仅限于泌尿道感染治疗，主要产品为萘啶酸；第二代喹诺酮类药物抗菌谱扩大，对常见肠道杆菌也具良好抗菌活性，适于肠道、泌尿道感染，代表产品为吡哌酸；第三代喹诺酮类因其结构中引入氟原子，称氟喹诺酮类，抗菌活性增强，抗菌谱进一步扩大，对革兰阳性、阴性菌，包括铜绿假单胞菌、葡萄球菌等具有良好抗菌活性，某些品种对厌氧菌、支原体、衣原体、军团菌、分枝杆菌等也具有良好作用。氟喹诺酮类药物口服吸收好，组织分布广，对细胞穿透力强，能渗入前列腺中达有效浓度，不良反应发生率低，因动物实验发现对幼年动物软骨发育的影响，慎用于孕妇、哺乳妇女及新生儿。临床上主要用于敏感菌所致的各种感染；静脉制剂用于全身严重感染也具良好效果。主要产品有诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、左氧氟沙星等。第四代喹诺酮类抗阳性菌、厌氧菌活性更强，主要产品有莫西沙星、吉米沙星，被称为呼吸喹诺酮类。

【大环内酯类】

大环内酯类抗菌药物曾因其抗菌谱窄、抗菌活性差、药代动力学特征欠佳而一度发展缓慢，包括红霉素、麦迪霉素、螺旋霉素、乙酰螺旋霉素、吉他霉素等；其后，通过对其分子结构修饰所得的新型大环内酯类药物，药代动力学特点、抗菌活性均得以改善，成为抗感染药物中重要一族，包括阿奇霉素、克拉霉素、罗红霉素、地红霉素、氟红霉素等。

新大环内酯类有如下特点：

(1) 对胃酸稳定，生物利用度高：如罗红霉素、克拉霉素。

(2) 半衰期延长：其中尤以阿奇霉素、地红霉素、罗红霉素为显著，因而可以减少给药次数，缩短疗程。

(3) 组织浓度高：新大环内酯类除有较高血药浓度外，并能广泛分布于全身组织和体液中，组织中浓度可超过血浓度，如阿奇霉素在前列腺中浓度比血清高10倍，在治疗泌尿系统感染中起到良好作用。

笔记

(4) 抗菌谱拓宽,抗菌活性增强:新大环内酯类对流感嗜血杆菌、军团菌、链球菌、卡他莫拉菌、淋球菌、脆弱拟杆菌、厌氧球菌、空肠弯曲菌、李斯特菌有较强抗菌活性,并对一些肠杆菌有抗菌活性如阿奇霉素对大肠埃希菌、沙门菌、志贺菌 MIC_{90} 为 1~16mg/L,对支原体、衣原体、非结核分枝杆菌,有较好抗菌活性。

(5) 有良好抗菌药物后效应:克拉霉素对葡萄球菌、链球菌有 4~6 小时后效应,阿奇霉素对流感杆菌有 4 小时后效应。

(6) 不良反应少:口服新型大环内酯类药物不良反应发生率低,偶有胃肠反应。

但需要关注的是,我国临床分离的葡萄球菌、链球菌对大环内酯类耐药已经成为较为突出的问题,临床用药要加以关注。

【四环素类】

包括四环素、金霉素、土霉素及半合成四环素类多西环素(强力霉素)、美他环素(甲烯土霉素)和米诺环素(二甲胺四环素)。四环素类抗菌谱广,对各种细菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体等具有抗菌效果,近年来由于常见病原菌对本类药物耐药性普遍升高及其不良反应多见,临床应用已受到很大限制;但个别地区 MRSA、不动杆菌等对米洛环素、多西环素有较高敏感性。替加环素是四环素类衍生物,也称为甘酰胺环素,其抗菌谱进一步拓宽,抗菌活性进一步加强,对各种革兰阳性菌(包括 MRSA)、肠杆菌科细菌、不动杆菌、厌氧菌等具有抗菌作用,但铜绿假单胞菌、奇异变形杆菌、普罗维登菌对其先天耐药。

四环素类可用于下列疾病的治疗,包括立克次体病、支原体感染、衣原体属感染、布鲁菌病(需与氨基糖苷类联合应用)、霍乱、兔热病、鼠疫等。替加环素则主要用于各种危重症以及耐药菌感染治疗。

【糖肽类】

包括万古霉素、去甲万古霉和替考拉宁。糖肽类药物主要对各种革兰阳性需氧菌(包括耐药菌株)具有抗菌活性。主要用于耐药革兰阳性菌所致的严重感染,特别是甲氧西林耐药金葡菌(MRSA)或甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)、肠球菌属及耐青霉素肺炎链球菌所致的感染;也可用于对青霉素类过敏患者的严重革兰阳性菌感染和粒细胞缺乏症高度怀疑革兰阳性菌感染的患者。万古霉素口服,可用于经甲硝唑治疗无效的艰难梭菌所致的假膜性肠炎患者。

【硝基咪唑类】

包括甲硝唑、替硝唑、奥硝唑、塞克硝唑等,对厌氧菌、滴虫、阿米巴和蓝氏贾第鞭毛虫具有强大抗微生物活性。可用于各种需氧菌与厌氧菌的混合感染,包括腹腔感染、盆腔感染、肺脓肿、脑脓肿等,但通常需与抗需氧菌抗菌药物联合应用;口服可用于艰难梭菌所致的假膜性肠炎,幽门螺杆菌所致的胃窦炎、牙周感染及加德纳菌阴道炎等;还用于阿米巴病、阴道滴虫病、贾第虫病、结肠小袋纤毛虫等寄生虫病的治疗;也与其他抗菌药物联合用于某些盆腔、肠道及腹腔等手术的预防用药。

【磺胺】

根据药代动力学特点和临床用途,本类药物可分为:

(1) 口服易吸收可全身应用者,如磺胺甲噁唑、磺胺嘧啶、磺胺林、磺胺多辛、复方磺胺甲噁唑(磺胺甲噁唑与甲氧苄啶)、复方磺胺嘧啶(磺胺嘧啶与甲氧苄啶)等。

(2) 口服不易吸收者,如柳氮磺吡啶(SASP)。

笔记

（3）局部应用者，如磺胺嘧啶银、醋酸磺胺米隆、磺胺醋酰钠等。由于细菌耐药明显，主要用于敏感菌感染和特殊病原体感染（如肺孢子菌、弓形体、奴卡菌感染）治疗。

【其他抗菌药物】

林可霉素与克林霉素主要对各种革兰阳性菌、厌氧菌具有抗菌作用，但细菌耐药明显，临床主要用于厌氧菌混合感染和敏感阳性菌感染治疗。

利福霉素类为抗结核药物，但利福平具有抗葡萄球菌与奈瑟菌活性，临床用于葡萄球菌严重感染时的联合用药。

磷霉素为广谱抗菌药物，对各种革兰阳性、阴性菌具有良好抗菌效果，细菌耐药率不高，但相关临床研究较少。主要用于各种泌尿道、呼吸道和皮肤软组织感染治疗。

呋喃妥因适用于大肠埃希菌、腐生葡萄球菌、肠球菌属及克雷伯菌属等细菌敏感菌株所致的急性单纯性膀胱炎；亦可用于预防尿路感染。呋喃唑酮主要用于治疗志贺菌属、沙门菌、霍乱弧菌引起的肠道感染。

【抗真菌药物】

主要指用于各种侵袭性真菌感染治疗药物。

两性霉素 B 仍然是抗真菌药物标准，具有广泛而强大的抗真菌效果，今年来所开发的两性霉素 B 含脂复合制剂安全性明显提高，包括两性霉素 B 脂质复合体（ABLC，Abelcet®）、两性霉素 B 胶样分散体（ABCD，Amphotec®，Amphocil®）和两性霉素 B 脂质体（L-AmB，AmBisome®）。

两性霉素 B 适用于多种真菌所致侵袭性真菌感染的治疗，包括隐球菌病、芽生菌病、播散性念珠菌病、球孢子菌病、组织胞浆菌病，由毛霉属、根霉属、犁头霉属、内孢霉属和蛙粪霉属等所致的毛霉病，由申克孢子丝菌引起的孢子丝菌病，曲霉所致的曲霉病、暗色真菌病等。本药尚可作为美洲利什曼原虫病的替代治疗药物。两性霉素 B 毒性大，不良反应多见，临床应用需要注意。

氟胞嘧啶适用于敏感新隐球菌、念珠菌属所致全身性感染的治疗。本药单独应用时易引起真菌耐药，通常与两性霉素 B 联合应用。

吡咯类抗真菌药包括咪唑类和三唑类。咪唑类药物常用者有酮康唑、咪康唑、克霉唑等，后两者主要为局部用药。三唑类中有氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑，主要用于治疗深部真菌病。

氟康唑适用于念珠菌病、隐球菌病、球孢子菌病、芽生菌病、组织胞浆菌病的治疗。伊曲康唑注射剂适用于治疗芽生菌病、组织胞浆菌病以及不能耐受两性霉素 B 或经两性霉素 B 治疗无效的曲霉病；口服液适用于治疗芽生菌病、组织胞浆菌病以及不能耐受两性霉素 B 或两性霉素 B 治疗无效的曲霉病，亦可用于皮肤癣菌所致的足趾和（或）手指甲癣。因胶囊剂口服吸收差，现较少用于深部真菌感染的治疗。伏立康唑主要用于曲霉病治疗，也可用于念珠菌感染、由足放线病菌属和镰刀菌属引起的严重感染。

棘白菌素类药物有卡泊芬净、米卡芬净和安尼芬净，广谱抗真菌药物，对念珠菌、曲霉、肺孢子菌等具有强大抗菌活性，但对新隐球菌无抗菌作用；口服不吸收，需要静脉注射给药；临床主要用于念珠菌、曲霉感染以及免疫抑制个体真菌感染预防用药。

近年来，有关抗菌药物药代动力学与药效学关联研究（PK/PD）取得了长足进展，为临床抗菌药物合理使用起到了重要指导作用。根据 PK/PD 研究，抗菌药物分为浓度依赖性与时间依赖性抗菌药物，前者需要高浓度药物达到最好抗菌效果，而后者则需要相对高浓度持续较长时间发挥抗菌效果。

浓度依赖性抗菌药物以氨基糖苷类为代表，包括氨基糖苷类、喹诺酮类及甲硝唑。指抑菌

笔记

活性随抗菌药物的浓度升高而增强，此类药物的特点是当 Cmax/MIC>10 时，抑菌活性最强，当浓度低于 MIC 时，仍有一定抑菌作用。由于浓度依赖性决定药效因素是浓度，而不是保持时间长短，因此一天一次给药更有利于感染治疗。时间依赖性抗菌药物包括 β- 内酰胺类、大环内酯类，甲氧苄啶 / 磺胺甲噁唑等；此类药物特点为药物浓度超过 MIC 时间与抗菌效果相关，增加药物浓度并不能有效地增强药物的抗菌活性，当浓度低于 MIC 时无抑菌作用，保证这类药物临床疗效的关键是延长、维持有效浓度超过 MIC 的浓度时间（T>MIC）；时间依赖性抗菌药物又根据有无抗菌药物后效应分为两组（表 10-2）。

表 10-2 抗菌药物 PK/PD 分类

抗菌药物类别	PK/PD 参数	药 物
时间依赖性（短 PAE）	T>MIC	青霉素类、头孢菌素类、氨曲南、碳青霉烯类、大环内酯类、克林霉素、氟胞嘧啶
时间依赖性（长 PAE）	AUC_{0-24}/MIC	链阳霉素、四环素、万古霉素、替考拉宁、氟康唑、阿奇霉素、利奈唑胺
浓度依赖性	AUC_{0-24}/MIC 或 Cmax/MIC	氨基糖苷类、氟喹诺酮类、达托霉素、泰利霉素、甲硝唑、两性霉素 B

4. 根据患者的生理、病理及免疫状态选择用药 经验治疗前应尽快判断感染性质，对轻型的社区获得性感染可选用口服抗菌药物。对医院感染或感染病情严重者如败血症、感染性休克、中枢神经系统感染、经心肺复苏存活的患者、重度烧伤及其他重症感染者、免疫状态低下患者发生感染等，应尽快判断可能的感染病原菌及其耐药性，选用杀菌作用强的抗菌药物。治疗前，应对该患者肝、肾功能进行评估，根据肝、肾功能情况选择和调整抗菌药物的给药方案。

肾功能减退患者选择抗菌药物时除考虑抗感染治疗的一般原则外，还应考虑患者肾功能损害程度、抗菌药物对肾脏毒性的大小，肾功能损害对抗菌药物药代动力学的影响，血液透析、血液滤过及腹膜透析对药物清除的影响等（表 10-3）。

表 10-3 肾功能减退者抗菌药物应用

肾功能减退时的应用	抗 菌 药 物
可应用，按原治疗量或略减量	红霉素、阿奇霉素等大环内酯类、利福平、克林霉素、多西环素、氨苄西林、阿莫西林、哌拉西林、美洛西林、苯唑西林、头孢哌酮、头孢曲松、头孢噻肟、头孢哌酮 / 舒巴坦、氨苄西林 / 舒巴坦、阿莫西林 / 克拉维酸、替卡西林 / 克拉维酸、哌拉西林 / 他唑巴坦、氯霉素、两性霉素 B、异烟肼、甲硝唑、伊曲康唑口服液
可应用，治疗量需减少	青霉素、羧苄西林、阿洛西林、头孢唑林、头孢噻吩、头孢氨苄、头孢拉定、头孢呋辛、头孢西丁、头孢他啶、头孢唑肟、头孢吡肟、氨曲南、亚胺培南 / 西司他丁、美罗培南、氧氟沙星、左氧氟沙星、加替沙星、环丙沙星、磺胺甲噁唑、甲氧苄啶、氟康唑、吡嗪酰胺、万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁
避免使用，确有指征应用者调整给药方案	庆大霉素、妥布霉素、奈替米星、阿米卡星、卡那霉素、链霉素、氟胞嘧啶、伊曲康唑静脉注射剂
不宜选用	四环素、土霉素、呋喃妥因、萘啶酸、特比萘芬

肝脏是大部分药物代谢器官，肝功能不全患者选用抗菌药物时应考虑肝功能不全患者使用此类抗菌药物发生毒性反应的可能性，肝功能减退对该类药物药代动力学的影响等（表 10-4）。

笔 记

表 10-4 肝功能减退者抗菌药物应用

肝功能减退时的应用	抗菌药物
按原治疗量应用	青霉素、头孢唑林、头孢他啶，庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星等氨基糖苷类，万古霉素、去甲万古霉素、多黏菌素、氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、诺氟沙星
严重肝病时减量慎用	哌拉西林、阿洛西林、美洛西林、羧苄西林、头孢噻吩、头孢噻肟、头孢曲松、头孢哌酮、红霉素、克林霉素、甲硝唑、氟罗沙星、氟胞嘧啶、伊曲康唑
肝病时减量慎用	林可霉素、培氟沙星、异烟肼
肝病时避免应用	红霉素酯化物、四环素类、氯霉素、利福平、两性霉素 B、酮康唑、咪康唑、特比萘芬、磺胺药

新生儿生理病理变化迅速，选用抗菌药物时应考虑新生儿抗菌药物药代动力学特点，如肝脏代谢功能、肾脏排泄功能尚未发育完全、药物表观分布容积与成人的差异等，以及抗菌药物对新生儿生长发育的影响等。新生儿不宜肌内注射。

老年人器官功能退化，免疫力下降，使用抗菌药物应根据感染程度、细菌培养和药敏试验结果以及药品不良反应等具体情况，结合老年人的生理特点合理使用，尽量使用不良反应小的杀菌药物，并依据肾功能调整用药剂量及给药间隔时间，以达到安全、有效的用药目的。

妊娠是人体特殊生理时期，选择抗菌药物应考虑药物对胎儿的影响、妊娠期妇女药代动力学变化等因素，避免不必要的用药，选择其风险 / 效果之比最小的药物。哺乳期使用抗菌药物时应选择安全性高的药物，调整用药与哺乳时间，如哺乳结束后立即用药，或在婴儿较长睡眠前用药，可使婴儿可能接触药物的量降至最低（表 10-5）。

表 10-5 抗微生物药在妊娠期应用时的危险性分类

FDA 分类	抗微生物药
A. 在孕妇中研究证实无危险性，可安全使用	
B. 动物中研究无危险性，但人类研究资料不充分，或对动物有毒性，但人类研究无危险性；明确指征时慎用	青霉素类、头孢菌素类、青霉素类 +β- 内酰胺酶抑制剂、氨曲南、美罗培南、厄他培南、红霉素、阿奇霉素、克林霉素、磷霉素、两性霉素 B、特比萘芬、利福布汀、乙胺丁醇、甲硝唑、呋喃妥因
C. 动物研究显示毒性，人体研究资料不充分，但用药时患者的受益可能大于危险性；有指征时，权衡利弊作出决定	亚胺培南 / 西司他丁、氯霉素、克拉霉素、万古霉素、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、氟胞嘧啶、磺胺药 / 甲氧苄啶、氟喹诺酮类、利奈唑胺、乙胺嘧啶、利福平、异烟肼、吡嗪酰胺
D. 已证实对人类有危险性，但仍可能受益多；避免使用	氨基糖苷类、四环素类
E. 对人类致畸，危险性大于受益；禁用	奎宁、乙硫异烟胺、利巴韦林

（三）抗菌药物预防性应用

1. 非手术患者抗菌药物预防应用的原则 明确为单纯性病毒感染者不需预防性应用抗菌药物；对涉及各科患者出现的昏迷、中性粒细胞减少、免疫缺陷等情况应用抗菌药物并无效果，相反可能导致菌群失调及耐药菌株产生。预防用药的目的在于防止一、二种细菌引起的感染，不能无目的地联合选用多种药物预防多种细菌感染。有关内科情况下的预防用药还存在较多不同意见。

对具有心脏病基础，特别是风湿性心脏病患者在进行各种侵袭性操作前，如拔牙、插尿管等，需要应用抗菌药物预防心内膜炎，这已成为临床常规，但缺乏研究证据。

2. 外科围术期预防用药 围术期用药主要目的在于预防手术切口部位感染，必须根据手术

笔记

部位、可能致病菌、手术污染程度、手术创伤程度、手术持续时间、抗菌药物抗菌谱及半衰期等综合因素，合理选用抗菌药物。清洁手术时间较短者尽量不用抗菌药物。在预防应用抗菌药物的同时，必须重视无菌技术、手术技巧；消化道局部去污染一般选择口服不吸收抗菌药物。围术期或外科感染预防用药以全身应用为主，不建议局部用抗菌药物。

按照卫生部《抗菌药物临床应用指导原则》规定，清洁切口一般不需要用抗菌药物预防，在术前0.5~2小时内给药，或麻醉开始时给药，使手术切口暴露时局部组织中已达到足以杀灭手术过程中入侵切口细菌的药物浓度。如果手术时间超过3小时，或失血量大（>1500ml），可手术中给予第2剂。抗菌药物的有效覆盖时间应包括整个手术过程和手术结束后4小时，总的预防用药时间不超过24小时，个别情况可延长至48小时（表10-6）。

表10-6 围术期预防用抗菌药物选择

手术名称	抗菌药物选择
颅脑手术	第一、二代头孢菌素；头孢曲松
颈部外科（含甲状腺）手术	第一代头孢菌素
经口咽部黏膜切口的大手术	第一代头孢菌素，可加用甲硝唑
乳腺手术	第一代头孢菌素
周围血管外科手术	第一、二代头孢菌素
腹外疝手术	第一代头孢菌素
胃十二指肠手术	第一、二代头孢菌素
阑尾手术	第二代头孢菌素或头孢噻肟；可加用甲硝唑
结、直肠手术	第二代头孢菌素或头孢曲松或头孢噻肟；可加用甲硝唑
肝胆系统手术	第二代头孢菌素，有反复感染史者可选头孢曲松或头孢哌酮或头孢哌酮/舒巴坦
胸外科手术（食管、肺）	第一、二代头孢菌素，头孢曲松
心脏大血管手术	第一、二代头孢菌素
泌尿外科手术	第一、二代头孢菌素，环丙沙星
一般骨科手术	第一代头孢菌素
应用人工植入物的骨科手术（骨折内固定术、脊柱融合术、关节置换术）	第一、二代头孢菌素，头孢曲松
妇科手术	第一、二代头孢菌素或头孢曲松或头孢噻肟；涉及阴道时可加用甲硝唑
剖宫产	第一代头孢菌素（结扎脐带后给药）

（四）抗菌药物临床应用策略

面对耐药菌感染，近年来抗菌治疗策略研究取得了较多成就，诸多治疗策略与方案为临床治疗耐药菌感染提供了可能。

1. 抗感染治疗降阶梯策略 病原菌不明确感染者，初始治疗应采取广谱抗菌药物或联合治疗，尽可能覆盖可能的感染病原体；一旦病原学诊断明确后（48~72小时后）应立即改为敏感和针对性强的窄谱抗菌药物。在改善预后的同时，减小耐药菌产生，此为降阶梯治疗。

2. 抗菌药物短程治疗策略 随着抗菌药物基础研究的深入，抗菌药物药代动力学和药效学研究取得的进步、药物剂量合理的确定，细菌感染的短疗程治疗引起关注和研究。抗菌药物短程治疗除减少医疗费用外，更主要作用在于可以减缓细菌耐药压力，对控制耐药具有重要价值。

3. 抗菌药物联合应用 体外研究发现，两种抗菌药物联合应用可能产生协同、相加、无关与拮抗作用，可见联合用药并不一定全部取得比单一用药更好的效果，临床联合用药主要用于病原不明确的严重感染、长时间用药避免耐药产生、复数菌感染以及毒性大需要减少剂量使用的药物等。体外研究表明具有明确协同抗菌作用的联合有β-内酰胺类联合氨基糖苷类、磺胺联合甲氧苄啶以及两性霉素B联合氟胞嘧啶。

4. 减少细菌耐药的抗菌药物应用策略 面对细菌耐药，如何控制耐药菌流行与治疗耐药菌感染同样重要。近年来，在如何减少与降低医院或病房内耐药菌流行也进行了较多的尝试，取得了一定成绩，其中抗菌药物限制、抗菌药物轮换、策略性抗菌药物干预以及抗菌药物多样性使用具有一定临床意义。

（肖永红）

参考文献

1. 卫生部，中医药管理局，总后勤部卫生部．抗菌药物临床应用指导原则．2004.
2. 卫生部办公厅．关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知．2009.
3. 肖永红．临床抗生素学．重庆：重庆出版社，2003.
4. 肖永红．抗菌药物的药代动力学/药效学概念及其临床意义．中华医学杂志，2004，22：1914-1915.
5. Dunbar LM.High-dose，short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia：a new treatment paradig.Clin Infect Dis，2003，37（6）：752-760.
6. Paul J. Commentary：what is the optimal duration of antibiotic therapy? BMJ，2006，332：1358.
7. IDSA. Combating antimicrobial resistance：policy recommendations to save lives. Clin Infect Dis，2011，52（S5）：S397-S428.

第五节 人工肝脏

肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害，导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿，出现以凝血机制障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群。肝衰竭属临床危急重症，常规内科治疗效果很不理想，病死率高达60%以上。为了攻克肝衰竭高病死率的难题，应用人工肝脏（artificial liver，AL）治疗肝衰竭的手段应运而生。学习人工肝脏有关知识，不仅有助于引导医学生注重宽口径、多学科潜能的专业培养，也是我国传染病学科发展的要求。

【人工肝脏概念】

人工肝脏（简称人工肝）是指借助一个体外的机械、理化或生物反应装置，清除因肝衰竭产生或增加的各种有害物质，补充需肝脏合成或代谢的蛋白质等必需物质，改善患者水、电解质、酸碱平衡等内环境，暂时辅助或替代肝脏相应的主要功能，直至自体肝细胞再生、肝功能得以恢复，从而提高患者的生存率；而对肝细胞再生不良的晚期肝病患者，人工肝脏则能改善症状，成为肝移植的“桥梁”。

【人工肝脏分型】

人工肝脏有三大类型，即：非生物型人工肝（non-bioartificial liver，NBAL）、生物型人工肝

笔记

(bioartificial liver, BAL)和混合型人工肝(hybrid artificial liver, HAL)(表 10-7)。

表 10-7 人工肝脏的分型

分 型	主要技术和装置	功 能
非生物型	系统地应用和发展了血浆置换、血浆灌流、白蛋白透析、血液滤过、血液透析等血液净化技术的 Li-NBAL、MARS 和普罗米修斯系统等	以清除有害物质为主,其中血浆置换还能补充凝血因子等必需物质
生物型	以体外培养肝细胞为基础所构建的体外生物反应装置,主要有 Li-BAL 系统、ELAD 系统、BLSS 系统、RFB 系统等	具有肝脏特异性解毒、生物合成及转化功能
混合型	将非生物型和生物型人工肝脏装置结合应用,主要有 Li-HAL 系统、HepatAssist 系统、MELS 系统、AMC 系统等	兼具非生物型人工肝脏高效的解毒功能和生物型人工肝脏的代谢功能

从 1986 年起,浙江大学医学院附属第一医院李兰娟团队就开始研究人工肝治疗肝衰竭原理,设计各种人工肝方案。20 余年来,创建了一系列根据不同病情进行不同组合、暂时替代肝脏主要功能、改善肝衰竭并发症、明显提高患者生存率的新型人工肝系统,统称为李氏人工肝系统(Li's artificial liver system, Li-ALS)。Li-ALS 包括李氏非生物型人工肝(Li's non-bioartificial liver, Li-NBAL)、李氏生物型人工肝(Li's bioartificial liver, Li-BAL)和李氏混合型人工肝(Li's hybrid artificial liver, Li-HAL)。

(一) 非生物型人工肝

非生物型人工肝(non-bioartificial liver, NBAL)是指在肝衰竭治疗中能清除有害物质,补充有益物质,暂时替代肝脏主要功能的各类血液净化装置。包括血浆置换(plasma exchange, PE)、血浆灌流(plasma perfusion, PP)、胆红素吸附(bilirubin absorption, BA)、血液滤过(hemofiltration, HF)、血液透析(hemodialysis, HD),及根据不同病情进行不同组合治疗的 Li-NBAL,包括肝衰竭合并肝性脑病时 PE 联合 PP,合并肾功能不全时,应用 PE 联合 HD 或 HF,合并高胆红素血症时,应用血浆置换联合胆红素吸附。其他非生物型人工肝还有分子吸附再循环系统(molecular adsorbents recirculating system, MARS)、连续白蛋白净化系统(continuous albumin purification system, CAPS)、普罗米修斯系统(Prometheus system)等。

(二) 生物型人工肝脏

生物型人工肝脏(BAL)的基本原理是:将培养的外源性肝细胞放置或继续培养于体外生物反应器中,当患者血液或血浆流经反应器时,通过半透膜或直接接触的方式与培养的肝细胞进行物质交换,其中的肝细胞发挥清除毒素和中间代谢产物、参与生物合成和生物转化及分泌具有促进肝细胞生长的活性物质等功能,从而达到暂时的支持作用。生物型人工肝脏研究的核心部分是细胞源和生物反应器。

自 1987 年以来,有 30 多种生物型人工肝系统的设计和治疗结果得以报道。目前,主要有以下几种生物型人工肝:Li-BAL 系统、ELAD(extracorporeal liver assist device, ELAD)系统、BLSS(bioartificial liver support system)系统、RFB(radical flow bioreactor, RFB)系统等。

总的来说,各种生物型人工肝装置在细胞来源、细胞用量、血浆或全血的应用、灌注率、治疗所需时间(持续或间断)等方面各不相同。细胞量从每柱 100~500g 不等,流速为 20~200ml/min。每种以细胞为基础的生物型人工肝系统均存在相应优点和缺点。系统看来都安全,但没有任何一种系统被 FDA 批准在美国应用。有关人工肝和生物型人工肝支持系统的循证医学总结认为,这些系统对 ALF 患者生存率的影响有待进一步证实。

笔 记

（三）混合型人工肝

混合型人工肝（HAL）指将非生物型人工肝和生物型人工肝装置结合的系统。理想的人工肝脏应该与原来的生物器官接近或类似，基本上能够担任及完成正常肝脏的解毒、合成、生物转化三项基本功能。因此，将血液透析滤过、血浆交换、血液灌流等偏重于解毒作用的装置与生物型人工肝相结合，组成混合型人工肝脏，有望能更好地代替肝脏功能。目前，主要的混合型人工肝系统有 Li-HAL 系统、HepatAssist 系统、MELS（modular extracorporeal liver support，MELS）系统和 AMC（academic medical center）系统等。

【非生物型人工肝原理和疗法】

人工肝目前在临床上成熟应用的是非生物型人工肝，生物型人工肝和混合型人工肝尚处在研究阶段。下面扼要介绍系统地应用和发展了血浆置换、血浆灌流、白蛋白透析、血液滤过、血液透析等血液净化技术的 Li-NBAL 及 MARS、Prometheus 等其他非生物型人工肝。

（一）Li-NBAL 理论基础

Li-NBAL 用到的基本血液净化方法有：血浆置换、血浆灌流、白蛋白透析、血液滤过、血液透析等。这些血液净化技术均有各自的特点。血液透析对分布容积大、弥散性强的小分子（如氨）清除能力最强；而分子量在 5~50kD 之间的物质，血液滤过的效果好；内毒素以及与白蛋白结合物质只有血浆置换能清除，且血浆置换除了解毒功能外，还能补充白蛋白、凝血因子以及其他生物活性物质。白蛋白透析主要清除白蛋白结合毒素。血浆灌流是利用活性炭或树脂等吸附剂特殊的孔隙结构将血液中的有害物质吸附并清除。表 10-8 列出了各种基本血液净化技术在治疗肝衰竭时可能清除的有害物质。由于肝衰竭患者体内的有害物质涉及白蛋白结合毒素、水溶性中小分子毒素，因此，需要根据患者的具体病因、病情，将不同的血液净化技术有机组合，以便最大程度清除肝衰竭相关有害物质，提高治疗效果。

表 10-8 各种基本血液净化技术在治疗肝衰竭时可能清除的有害物质

血液净化技术	可清除的有害物质
血液透析	氨、假性神经递质、GABA、肌酐、尿素氮，纠正电解质紊乱
血液滤过	细胞因子、中分子物质、氨、GABA、肌酐、尿素氮，纠正电解质紊乱
血浆置换	芳香族氨基酸、胆酸、胆红素、内毒素、一氧化氮，细胞因子、吲哚类、硫醇、短链脂肪酸
血浆灌流	氨、胆酸、胆红素、细胞因子、硫醇、酚类

（二）Li-NBAL 的个体化应用

浙大一院李兰娟团队于 20 世纪 80 年代中期开始研究人工肝脏，提出了人工肝治疗肝衰竭的设计原理，经过多年的努力，创建了一系列根据不同病情进行不同组合、能暂时替代肝脏的主要功能、改善肝衰竭并发症、明显提高患者生存率的 Li-ALS。非生物型人工肝脏包括血浆置换、血液/血浆灌流、血液滤过、血浆置换联合血液滤过、血浆置换联合透析滤过、血浆置换联合体外血浆吸附和血液滤过等，这套技术针对不同病因、不同病情、不同分期的肝衰竭患者均有较明显的疗效。我国学者根据血液净化原理并结合肝衰竭患者特点，创建了新一代个体化的非生物型人工肝脏 Li-NBAL，在药物和毒物相关性的肝衰竭应用 PEF\PEDF\CPEFA 治疗；在严重感染所致的肝衰竭应用 PEF 治疗；在病毒性肝炎肝衰竭早期应用 PE 治疗；在病毒性肝炎肝衰竭中期应用 PEF 或 CPEFA 治疗；伴有水电解质紊乱时，可选用 PEDF 或 PEF 治疗；伴有肝性脑病时 PE 联合 PP 治疗；伴有肾功能不全时，应用 PEF/PEDF/CPEFA 治疗；伴有脑水肿或肾衰竭时，可选用 PEF 或 PEDF 治疗。临床实践表明 Li-ALS 显著提高了肝衰竭患者的生存率

(三) 其他非生物型人工肝

其他非生物型人工肝的应用比较广泛的是以 MARS 和普罗米修斯系统为代表的白蛋白透析吸附系统。MARS 系统在欧洲于 1999 年正式进入临床，是白蛋白透析、吸附以及普通透析的组合应用。MARS 系统包括 3 个循环，即血液循环、白蛋白再生循环和透析循环，当血液流经 MARS FLUX 透析器时，白蛋白结合毒素及水溶性毒素被转运至白蛋白循环透析液；在白蛋白循环中，活性炭和树脂吸附柱联合吸附蛋白结合毒素和中、小分子毒素；最后通过透析循环纠正水、电解质酸碱紊乱。普罗米修斯系统由费森尤斯公司和多瑙河大学联合研制，是一个基于成分血浆分离吸附系统以及高通量血液透析的体外肝脏解毒系统。普罗米修斯系统采用 Albuflow 白蛋白可通透性膜，所有白蛋白及白蛋白结合毒物均经过该膜分离并进入一个包含有中性树脂吸附器及阴离子交换器的特殊吸附器进行解毒，解毒后的白蛋白再次入血并进入高通量血液透析器进行净化后返回体内。

此外，还有一些其他的血液净化技术联合模式。血浆滤过透析（PDF）是应用血浆成分分离器进行滤过透析，血浆对流弥散过程中，既有中、小分子溶质的清除，也有白蛋白结合毒素的清除。治疗中丢失的血浆蛋白成分用新鲜冰冻血浆从后稀释液中补充，在透析滤过的同时完成了血浆交换，是血浆置换和血液透析滤过联合治疗的简化和革新。

【非生物型人工肝治疗适应证】

近年来的系列研究证实，人工肝治疗能去除毒素和代谢中间产物，包括胆红素、肿瘤坏死因子、内毒素，改善肝功能，促进肝细胞再生，减少肝细胞坏死。这些优势决定了其有如下的适应证：

1. 各种原因引起的肝衰竭早、中期，PTA 在 20%~40% 之间和血小板 $>50\times10^9$/L 的患者为宜；晚期肝衰竭患者也可进行治疗，但并发症多见，治疗风险大，临床医生应评估风险和利益后作出治疗决定；未达到肝衰竭诊断标准，但有肝衰竭倾向者，一旦内科综合治疗效果不佳，也可考虑早期人工肝治疗。

2. 晚期肝衰竭肝移植术前等待供体、肝移植术后排异反应、移植肝无功能期的患者。

3. 各种原因引起的高胆红素血症，内科治疗无效者。

4. 肝衰竭的各种并发症的治疗

(1) 肝肾综合征：此综合征往往伴有严重的水、电解质平衡紊乱，大量含氮代谢产物和炎症介质潴留体内，人工肝治疗通过稳定血容量，平衡水、电解质，清除毒性物质，改善内循环，有利于肝、肾功能恢复。

(2) 肝性脑病患者：人工肝治疗通过清除血氨等含氮物质，清除一些中、小分子物质，清除过多水分改善脑水肿，改善肝性脑病症状。

(3) 严重水、电解质平衡失调：肝衰竭患者常出现水肿，低血钠、高血钾、低血氯、低血钙、低血镁并伴有酸碱平衡失调。人工肝治疗可通过调整置换液中电解质和缓冲剂成分比例，有效减轻体液负荷，纠正电解质和酸碱平衡失调。

(4) 全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）：肝衰竭患者由于继发严重感染、肠道细菌或毒素移位、NO 及氧化应激等原因激活单核 - 巨噬细胞系统释放 TNF-α、白细胞介素及前列腺素等多种炎症介质进入全身循环，引起广泛的炎症反应、导致机体代谢和血流动力学异常，造成自身细胞、组织广泛损害，形成多脏器功能不全，甚至多脏器功能衰竭。人工肝治疗可去除多种炎症介质，改善血流动力学和临床症状。

【非生物型人工肝禁忌证】

随着血液净化技术的提高和体外循环材料的更新，人工肝治疗没有绝对的禁忌证，但为了减少并发症和治疗意外，以下为人工肝治疗的相对禁忌证：

笔记

1. 严重活动性出血和 DIC 患者,出血及 DIC 未得到控制。
2. 对治疗过程中所用的药物和血浆高过敏者。
3. 休克、循环功能衰竭者。
4. 心、脑梗死非稳定期患者。
5. 对有严重全身感染、晚期妊娠等合并症的患者应谨慎应用。

【非生物型人工肝并发症】

人工肝治疗的并发症有过敏反应、低血压、继发感染、出血、失衡综合征、溶血、空气栓塞、水电解质及酸碱平衡紊乱等。随着人工肝技术的发展,并发症发生率逐渐下降,一旦出现,可根据具体情况给予相应处理。

【非生物型人工肝治疗的疗效和评估】

临床上一般用近期疗效和远期疗效来进行判断非生物型人工肝的疗效。

(一) 近期疗效

1. 治疗前后有效率 患者乏力、食欲缺乏、腹胀、尿少、出血倾向和肝性脑病等临床症状和体征的改善;血液生化学检查示白 / 球蛋白比值改善,血胆红素下降,胆碱酯酶活力增高,凝血酶原活动度改善;血内毒素下降及血芳香氨基酸和支链氨基酸比值改善等。

人工肝治疗能清除血液中的毒性物质,减轻毒素引起的胃肠道充血、水肿,改善胃肠蠕动,增强胃肠道对食物的消化和吸收功能。患者在经过人工肝治疗后,临床症状和体征均有明显改善,如乏力、腹胀、肝性脑病等,其中,以消化道症状改善较为明显。在辅助检查中,肝功能检查中的各项指标都明显好转,白蛋白水平上升,降酶作用较为明显,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酸氨基转移酶(ALT)下降幅度达 1 倍左右;凝血因子水平上升,凝血功能被改善。人工肝治疗还可清除患者体内的内毒素和芳香族氨基酸(如酪氨酸、蛋氨酸、精氨酸、苯基丙氨酸等)。当肝脏坏死时,支链氨基酸 / 芳香氨基酸比值增加,同时,大量蛋氨酸被释放,它对中枢神经系统有极大的毒性,是引起肝性脑病的重要因子。近期研究表明,对于乙型肝炎患者,人工肝支持治疗可以有效降低患者 HBV DNA 拷贝数($P<0.05$)。

2. 患者出院时的治愈率或好转率

(1) 急性、亚急性肝衰竭以临床治愈率作为判断标准。临床治愈标准:①乏力、食欲缺乏、腹胀、尿少、出血倾向和肝性脑病等临床症状消失。②黄疸消退,肝脏恢复正常大小。③肝功能指标基本恢复正常。④PT 恢复正常。

(2) 亚急性、慢性肝衰竭以临床好转率作为判断标准。临床好转标准:①乏力、食欲缺乏、腹胀、出血倾向等临床症状明显好转,肝性脑病消失。②黄疸、腹水等体征明显好转。③肝功能指标明显好转(总胆红素降至正常的 5 倍以下,凝血酶原活动度 >40%)。

根据临床经验,重型肝炎如果达到上述标准,通常都能存活并继续恢复,可以认为出院时临床好转率就等同于存活率。

(二) 远期疗效

远期疗效用存活率评价,分治疗后 12 周存活率、24 周存活率和 48 周存活率。

【小结】

人工肝脏发展至今已有 50 多年的历史,取得了很大的进展和成绩。这些成果将是一个新的起点。我们相信,随着材料学、细胞学、工程学、基础医学与临床医学的不断进展,现有人工肝脏的技术和装置将不断改进和完善,人们终将开发出更加符合临床需要的人工肝脏。

(李兰娟)

笔记

参考文献

1. schiff ER, sorrell MF, maddrey WC. schiff's diseases of the liver. 10th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

2. 李兰娟. 人工肝脏. 第2版. 杭州: 浙江大学出版社, 2012.

3. Lanjuan Li. Artificial liver support system in China: a review over the last 30 years. Ther Apher Dial, 2006, 10(2): 160-167.

4. 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 非生物型人工肝支持系统治疗肝衰竭指南(2009年版). 中华临床感染病杂志, 2009, 2(6): 321-325.

5. 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版). 中华临床感染病杂志, 2012, 5(6): 321-327.

第六节 感染性发热的诊断思维

感染性发热(fever caused by infection)是指感染性疾病(infectious diseases)所致体温调节中枢功能障碍引起的发热。引起感染性发热的病原体包括细菌、病毒、真菌、螺旋体、立克次体、支原体、衣原体、原虫、蠕虫等。发热是多数感染性疾病较为常见的病因,但并非所有的发热都是感染性发热;因此针对发热,我们首先要区分是生理性发热还是病理性发热,对于病理性发热,再需要进一步辨别是感染性发热还是非感染性发热。感染性发热一般具有特殊的热型,血常规、C反应蛋白、红细胞沉降率、血清铁蛋白和D-二聚体等常规检查可以初步判定是否为感染性发热,确诊有待于体液培养、分离、分子生物学检查等明确病原体。由于技术和认知水平的限制,并非所有感染性发热目前都可以分离出病原体。学习感染性发热的诊断思维,是传染病学教学内容与临床实际相结合的需要。

详细询问病史,问诊的要点包括起病时间、季节、起病缓急、温度的高低、温度持续或间接性,起病时的伴随症状、诊治经过、发病以来的一般状况等,一般情况下,6岁以下患儿以上呼吸道、泌尿道感染或全身感染较多见。同时还要注意有无特殊的个人、家族史、既往史和预防接种史等,尤其是有无疫区生活、工作史。

一、发热特点

常见的热型包括稽留热、弛张热、间歇热、波状热、回顾热、不规则热等。不同热型可初步判定感染类型,稽留热可见于肺炎链球菌引起的大叶性肺炎、伤寒、副伤寒、斑疹伤寒等;弛张热可见于败血症、局部脓肿、感染性心内膜炎、粟粒性肺结核等;波状热可见于布氏杆菌感染;间歇热可见于疟疾、腔道感染。多数感性性发热其热程短,而结核、布氏杆菌、多数寄生虫病等热程中等。

二、伴随症状

发热时伴随其他系统症状可初步判定感染的部位,畏寒、寒战、休克等基础上出现恶心、呕吐伴肤黄、尿黄要注意胆道感染的可能;咳嗽、咳痰、胸闷、气急、心悸等症状要考虑呼吸系统和循环系统感染的可能;头晕、头痛、喷射性呕吐、耳鸣、眼睛胀痛、神志改变等症状要注意中枢神经系统感染的可能;腹胀、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、食欲改变的消化道症状要考虑消化道感染的可能;腰酸、胀痛、尿频、尿急、尿痛、血尿、蛋白尿等要考虑泌尿系统感染的可能;午后潮热、盗汗等中毒症状要注意结核的可能。

笔记

皮疹是感染性发热疾病重要的伴随症状，有助于初步判定感染类型，根据皮疹形态可分为充血疹、出血疹和疱疹，而充血疹又包括斑丘疹、荨麻疹等。一般情况下斑丘疹可见于风疹、麻疹、EB 病毒等病毒感染和猩红热、伤寒等细菌感染；荨麻疹可见于病毒性肝炎；疱疹可见于疱疹病毒（包括单纯疱疹病毒和带状疱疹病毒）、水痘、天花等病毒感染和立克次体，其他还可见于金黄色葡萄球菌等细菌感染；出血性皮疹可见于流行性出血热、登革热等病毒感染，恙虫病、斑疹伤寒等立克次体感染和败血症等细菌感染。

三、实验室检查

实验室检查包括常规性检查和特殊性检查，其中常规性检查主要用于对发热性疾病的初步筛查，包括血常规、尿常规、粪便常规＋隐血、肝肾功能电解质、CRP、ESR、D-二聚体、白介素 8 和体液培养等。一般情况下培养尤其是血培养要尽量双管双抽，即入院后左、右手同时采血，每管采血量在 10ml 以上。必要时反复做血培养，其他培养包括痰培养、尿培养、粪便培养、胸腹水培养、脑脊液培养、骨髓培养、引流液培养等。除采血外的其他常规检查包括心电图、肺部、腹部、泌尿系及全身影像学检查。

目前针对感染性发热的分类较多，临床常见的分类可以按发热时间的长短分为急性发热、亚急性发热和慢性发热，按体温的高低可以分为低度发热、中度发热、高热和超高热，按病因可以分为细菌感染、病毒感染、支原体感染、衣原体感染、寄生虫感染等，按病原体感染的部位可以分为细胞内感染、细胞外感染。而细胞外的感染多见于大部分细菌、部分寄生虫感染，多伴有白细胞、炎性指标（如：CRP、红细胞沉降率、血清铁蛋白、D-二聚体、前降钙素、白介素-8 等）升高；而细胞内的感染包括病毒、支原体、衣原体、沙门菌、结核分枝杆菌、疟原虫、弓形虫等，炎症指标升高不明显。

四、感染性发热的诊断

在临床上诊断感染性发热，一般分三步走，即先定性，再定位，最后确定病原体。定性即通过常规检查初步判定是否是感染性发热；定位是结合临床症状和 X 线、超声、脑电图、CT、MRI、PET/CT 等检查进一步确定哪个部位的感染；最后根据病原学培养或分子生物学方法确定感染的具体病原体。

（一）细胞内感染

细胞内感染常见的病原体包括病毒、立克次体、支原体、衣原体和部分细菌和部分寄生虫等。细胞内感染患者白细胞、CRP、ESR 等常见的炎症指标升高并不明显，难与非感染性发热疾病鉴别，但白介素-8、前降钙素等炎性指标有助于与肺感染性发热疾病鉴别。

1. 病毒感染引起的发热 由于病毒必须在活细胞中增殖分裂，因此目前发现的病毒都属于细胞内感染。病毒感染引起的发热多呈急性起病，有自限性，热程 2 周左右；但乙肝病毒、巨细胞病毒、EB 病毒等部分 DNA 病毒和反转录病毒可隐匿感染，慢性起病，表现为反复发热，迁延不愈或机会性感染。病毒感染除了畏寒、发热、皮疹等全身症状外，根据不同病毒的易嗜性不一样还可表现不同系统症状，如腺病毒、流感病毒、冠状病毒等还可引胸闷、气急、咳嗽、流涕等呼吸系统症状，轮状病毒、大部分肠道病毒等可引起腹胀、腹泻、腹痛等消化道症状，狂犬病毒、流行性乙型脑炎病毒、埃可病毒、脊髓灰质炎病毒等可引起头晕、头痛、喷射性呕吐、神志改变等中枢神经系统症状。

病毒感染性发热患者白细胞、CRP 等常规炎症指标可以正常或轻度升高，但血常规中部分患者可出现淋巴细胞升高，病毒分离大部分难度较大，目前针对病毒性发热确诊较好的技术是免疫检测技术和基因检测技术，包括酶联免疫吸附试验（ELISA）、聚合酶链反应（PCR）以及两者相结合的基因芯片。

笔记

2. 胞内菌感染引起的发热 细菌多为细胞外感染，少部分细菌为细胞内感染，常见细胞内感染的细菌包括结核分枝杆菌、布氏杆菌、沙门菌等，其感染机体后病原菌进入淋巴细胞、单核巨噬细胞等细胞内增殖引起相应疾病，临床表现为稽留高热、弛张热或不规则发热，血常规白细胞多正常，嗜酸性粒细胞多降低，淋巴细胞可升高，CRP 和血沉轻度升高。

（1）结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*）：结核是常见的再现传染病，据 WHO 官方统计，在 2011 年，全球共有 870 万人感染结核分枝杆菌，死亡人数高达 140 万；而我国每年感染人数大于 400 万。目前肺外结核的比例逐渐升高，临床表现多样，同时现在对本病的诊断非常有限，因此本病易漏诊误诊。结核分枝杆菌是引起感染性发热尤其是慢性感染性发热常见的病原菌，尤其是农村地区。同时结核病患者并发 HIV 感染的比例可高达 77%，约 1/4 的 HIV 患者死于结核病。因此 WHO 建议对确诊或疑似活动性结核感染的患者常规筛查 HIV，推荐艾滋病预防干预措施。

结核分枝杆菌引起的发热多为反复低、中度发热，可以出现潮热、盗汗、消瘦，同时结核分枝杆菌感染不同部位可引起不同的结核病，结核可感染人体所有器官，肺外结核可见于消化系统（肝结核、肠结核、结核性腹膜炎、肠系膜结核、盆腔结核）、中枢神经系统［结核性脑和（或）脑膜炎］、运动系统（骨与关节结核）、循环血液系统（心包炎、淋巴结结核）等。常规检查血常规白细胞不高，可有淋巴细胞比例升高，同时血沉中度升高，但较少超过 100mm/h。X 线、脏器超声、CT、MRI、PET/CT 等影像学检查有助于帮助本病定位，对于本病较为特意的诊断方法包括传统的结核菌涂片、培养、PPD 等方法外，近年来逐渐推广应用的结核感染 T 细胞斑点试验（T-SPOT.TB）目前认为其阴性结果是排除结核病的意义更大。因此不明原因性发热的患者要注意结核可能，要考虑行结核方面检测进一步明确。但对于临床考虑结核但缺乏明显病原学依据的患者，条件许可时要考虑局部穿刺病理活检进一步明确。

（2）沙门菌（*Salmonella*）：包括伤寒沙门菌和非伤寒沙门菌。主要通过食物、水源经口感染人体。伤寒沙门菌引起人类的疾病主要包括伤寒和副伤寒，其中伤寒多表现为急性起病，自然病程长达 1 个月；热型多为稽留热、弛张热和不规则热，发热前多有畏寒、寒战；同时伴恶心、呕吐、乏力、食欲缺乏、腹痛、腹泻、黄疸、便血等消化道症状及玫瑰疹、肝脾肿大、相对缓脉等；血常规检查白细胞升高不明显，嗜酸性粒细胞明显减低甚至缺失，CRP 和血沉升高不明显；传统肥大反应特异性差，目前应用较少；血液、骨髓、胆汁、尿液和粪便培养方法简单、特异性高，临床应用仍然较为广泛，但由于早期不规则应用抗生素、耐药株出现等目前临床培养率仍不高；ELISA 和核酸 PCR 方法其敏感性和特异性均较高，尤其是核酸 PCR 是目前公认最敏感和特异的检测方法。副伤寒包括副伤寒甲、乙和丙型，其中甲、乙型与伤寒表现相似，但毒血症状和胃肠道症状较伤寒轻；而丙型副伤寒消化道和发热症状相对较轻，可以并发其他地方的脓肿，血常规检查可伴白细胞升高，以中性粒细胞升高为主，CRP、前降钙素等严重指标升高明显。非伤寒沙门菌感染方式与伤寒沙门菌相似，但症状相对较轻，病程相对较短，实验室检查和确诊方法与伤寒沙门菌相似。治疗方面沙门菌感染一般选用容易透过细胞膜的喹诺酮类和三代头孢菌素类抗生素，一般用药 4~7 天后体温开始降低，体温正常后再用药 1~2 周。对于慢性沙门菌感染，适当延长对应口服药疗程，若有胆囊等基础疾病，在抗感染的同时要考虑处理胆囊原发病。

（3）布鲁菌（*Brucella*）：通过接触、吸入或进食含有布鲁菌污染物引起感染，多见于牧区居民，临床表现为长期发热，病程可长达数年。因此来自疫区或曾到过疫区或从事畜牧相关工作的人员慢性发热要考虑本病可能。本病典型热型为波状热，发热时中毒症状轻而热退后反而中毒症状重；其他还可表现为关节疼痛、肝脾肿大、睾丸炎、反复慢性组织器官炎症、神经官能症等。血常规检查白细胞一般不高，而淋巴细胞比例可升高；CRP、血沉升高，骨髓、血液、脓液、脑脊液等组织体液培养阳性可以确诊，其中尤以骨髓培养阳性率最高，血清凝集试验和 ESILA 等方法特异性和敏感性较高。治疗方面可考虑多西环素联合利福平治疗，疗程一般为 6 周

3. 立克次体感染引起的发热　立克次体感染人体主要通过节肢动物叮咬人体经皮肤进入人体而引起感染，引起详细询问有无节肢动物叮咬，查体注意全身皮肤有无结痂、破损、溃疡等。立克次体感染热型多为稽留热和弛张热，多有自限性，但贝纳科斯塔引起的Q热可以表现为慢性发热，病程可持续数月，常见于免疫力低下人群，可并发心内膜炎、肝炎、间质性肾炎、骨关节炎、无菌性脑炎等。血常规检查发现白细胞升高不明显，多伴有血小板降低，嗜酸性粒细胞降低或消失，但汉赛巴通体引起的猫抓病多为嗜酸性粒细胞升高。血沉、D-二聚体、铁蛋白等升高明显，而CRP升高多不明显。治疗方面以多西环素、氯霉素等治疗有效。

4. 支原体感染引起发热　目前发现引起人类致病的支原体包括肺炎支原体、溶脲脲原体和人型支原体，其中肺炎支原体主要引起肺炎，其病理改变主要为间质性损害，表现为间质性肺炎和支气管肺炎，轻症者可无明显临床症状，典型表现可有干咳、少痰等。而溶脲脲原体和人型支原体主要引起尿频、尿急等泌尿系统感染，也可引起盆腔炎、输卵管炎和产后热等。治疗上青霉素类、头孢菌素等β-内酰胺类抗生素治疗无效，红霉素、阿奇霉素、喹诺酮类抗生素治疗有效。

5. 部分寄生虫　临床较为常见的细胞内感染的寄生虫包括疟原虫、弓形虫等，其中疟原虫既有细胞内感染阶段，又有细胞外感染阶段，而弓形虫为专性细胞内寄生。

（1）疟原虫（plasmodia）：引起人类疟疾（malaria）的疟原虫包括间日疟原虫、恶性疟原虫、三日疟原虫和卵形疟原虫。其中又以恶性疟原虫对人体危害最大。本病主要通过按蚊(Anopheles)叮咬人体致病。疟原虫在增殖周期中需要人体内和蚊内两个阶段，而人体内又包括红细胞外期和红细胞内期，因此疟原虫既有细胞内感染的特点，又具有细胞外感染的特点。目前国内本土疟原虫感染非常罕见，多为输入型疟疾，其中以非洲、东南亚等地输入为主。因此上述地区人员或曾到过上述疫区人员出现畏寒、发热要考虑本病的可能。本病发热表现为突发畏寒、寒战、高热，可有乏力、头晕、头痛，持续数小时后大汗淋漓，间隔2~3天后再次出现上述症状。恶性疟和极少部分间日疟可引起脑型疟，在上述症状基础上伴剧烈头痛、神志改变、昏迷等，病情凶险，病死率高；而其他疟疾患者神志多清楚。血常规检查可有白细胞升高或正常，部分患者可有贫血、溶血表现，网织红细胞计数升高，CRP和血沉升高，最简单有效的检测方法是外周血厚血涂片干后进行溶血、Giemas染色涂片显微镜下镜检，其检出率高，但分型较困难，因此建议结合外周血薄层血涂片检测效果更佳。对于到过疫区高度怀疑本病的患者，必要时需要反复血涂片检查，尤其是高热寒战或夜间患者熟睡后血涂片检出率更高。本病治疗特效药主要是氯喹、青蒿素及其衍生物、磷酸咯萘啶和伯氨喹等，治疗关键是杀灭红细胞内的疟原虫。

（2）弓形虫：是刚地弓形虫（Toxoplasma gondii）的简称，为专性细胞内寄生原虫。人类为其中间宿主，其感染途径包括垂直传播、输血或器官移植传播、粪—口途径和接触传播。弓形虫感染成人后多为无症状带虫者，少数引起发热，热型不规则，伴有咽痛、全身不适、肌肉酸痛、肝脾肿大、皮疹等，部分患者可出现肺部、肝脏、眼睛、心血管系统和中枢神经系统感染；免疫力低下患者可引起重症弓形虫病，病死率极高；而胎儿期感染后可引起流产、死胎，成功分娩后随着婴儿的不断成长多伴有不同程度的发育异常。

其他细胞内感染的病原体包括衣原体、非结核性分枝杆菌等。

（二）细胞外感染

细胞外的感染主要包括大部分细菌、真菌、部分寄生虫感染等。这些感染性发热又根据病原体侵袭部位不同具有不同的临床特点。

大部分细菌属于细胞外感染，这类感染性发热多伴有血常规白细胞升高，中性粒细升高为主，同时可有血小板升高；CRP、血沉、D-二聚体、血清铁蛋白、白介素-8等炎症因子指标升高明显。经过临床表现和上述常规炎症指标检查多可考虑感染性发热。而真菌感染和部分寄生虫感染白细胞升高并不明显，CRP、血沉等炎症指标升高不明显，在部分寄生虫感染病例中，常伴有嗜酸性粒细胞升高；随后经过影像学检查大部分患者可初步明确感染部位，确诊病原体有待

笔记

于不同体液培养、相应血清学检查或分子生物学检查。一般认为感染性发热中全身感染是主要病因,近年来局部感染引起的感染性发热逐渐重视,临床较易误诊、漏诊的局部感染包括感染性心内膜炎,腹腔、心包、盆腔、胆道、尿道等腔道感染,中枢神经系统感染和骨与关节等部位感染。

1. 感染性心内膜炎(infective endocarditis,IE) 典型的感染性心内膜炎表现为弛张热、欧氏结节、Janeway 结节、心瓣膜杂音、反复多脏器栓塞等,结合口腔、心脏疾病史、血培养和心脏超声检查等多可诊断。目前认为日常咀嚼、刷牙、牙签牙线的清洁活动等比常规牙科手术更易引起感染性心内膜炎。同时抗生素不合理应用和非细菌性病原体感染等使得部分 IE 缺乏典型临床表现,部分仅表现为长期不明原因性发热,因此对这部分患者诊断较为困难。对于这部分患者,除了追问有无口腔疾病、手术操作和心脏疾病史,查体注意心脏杂音、肢体末端和颅脑栓塞等依据外,还有必要反复血培养(包括常规培养、厌氧菌和 L 型细菌等)和有经验的心脏超声医生反复行心脏超声检查。同时涉及牙龈、牙根周围、口腔黏膜破溃部位的牙科手术或需要心脏植入人工物时应常规应用抗生素预防 IE 发生。

2. 腔道感染 临床上较为隐秘,包括空腔脏器感染和管道感染,常见的空腔脏器感染包括腹腔、胸膜腔、心包、鼻窦等,而管道感染包括胆道感染、泌尿系感染等,其临床表现多为反复间歇性发热,伴畏寒寒战,局部疼痛;血常规多提示白细胞升高,中性粒细胞升高为主,CRP、血沉、血清铁蛋白等明显升高。

腹腔感染包括腹膜和腹腔脏器感染,常见的是肝脓肿、膈下脓肿、盆腔脓肿。临床上出现反复发热、肝脏肿大、右上腹疼痛、恶心呕吐、黄疸等要考虑肝脓肿可能;而肋下疼痛、反复呃逆、胸痛、咳嗽等表现,要考虑膈下脓肿可能,而盆腔脓肿可有邻近脏器刺激表现,常见的是尿路和直肠刺激症状,也可无发热之外的其他表现。结合 B 超、CT 和 MRI 等检查多可诊断,病原菌方面以肠杆菌科细菌多见,可通过血培养、B 超或 CT 引导下脓肿穿刺培养进一步明确。而腹膜炎包括原发性腹膜炎和继发性腹膜炎,其中原发性腹膜炎多全身中毒症状明显,腹部症状相对较轻,腹部症状可有腹胀、腹痛、腹腔积液等表现,确诊有待于腹水或腹腔盥洗液常规和培养检查。

细菌性心包炎,可以反复发热,伴畏寒寒战,胸骨后、心前区疼痛,胸闷气急等表现,心脏 B 超诊断价值大,可有心包积液、心包膜渗出增厚等表现。

典型胆道感染除上述症状外,还可出现右上腹、腰背部不同程度疼痛,部分患者可有恶心呕吐、黄疸、休克等表现,血肝功能异常,尤其是碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶等胆系酶升高明显;胆道超声有助于诊断,血培养可明确,但少数不典型患者需要 MRCP、ERCP 等检查或诊断性治疗进一步明确。

泌尿系感染根据感染部位可以分为上尿道感染和下尿道感染,一般上尿道感染多表现为腰部酸胀、疼痛,而下尿道感染可伴有尿频、尿急、尿痛、尿不尽等尿道刺激症状,尿常规、尿培养和泌尿系 B 超检查多可明确。但少部分慢性尿道感染上述症状不典型,尿常规可以正常,要注意有无尿道结构、功能异常,必要时反复行尿常规、尿培养和尿沉渣检查。

鼻窦炎多数由病毒感染引起,不需要抗细菌治疗,但对于持续发热大于 10 天,体温大于 38.9℃,明显流涕、面部疼痛等患者要考虑细菌感染可能。考虑化脓性鼻窦炎的患者可行纵轴位和冠状位的增强 CT 检查,病原菌培养方面,成人可考虑内镜取组织培养。

3. 中枢神经系统感染 除病毒、结核分枝杆菌和真菌等感染外,细菌常见的是脑膜炎双球菌、肺炎链球菌、流感杆菌、葡萄球菌等。细菌引起的脑膜脑炎多见于婴幼儿,典型的表现为高热、头痛、恶心呕吐伴有神志改变,查体可见脑膜刺激征阳性、高颅压表现,部分患者可有瘀斑、瘀点,脑脊液常规提示白细胞升高,中性粒细胞升高为主,脑脊液蛋白明显升高,脑脊液涂片和培养可以确诊。

笔记

感染性发热诊断思路见图 10-1。

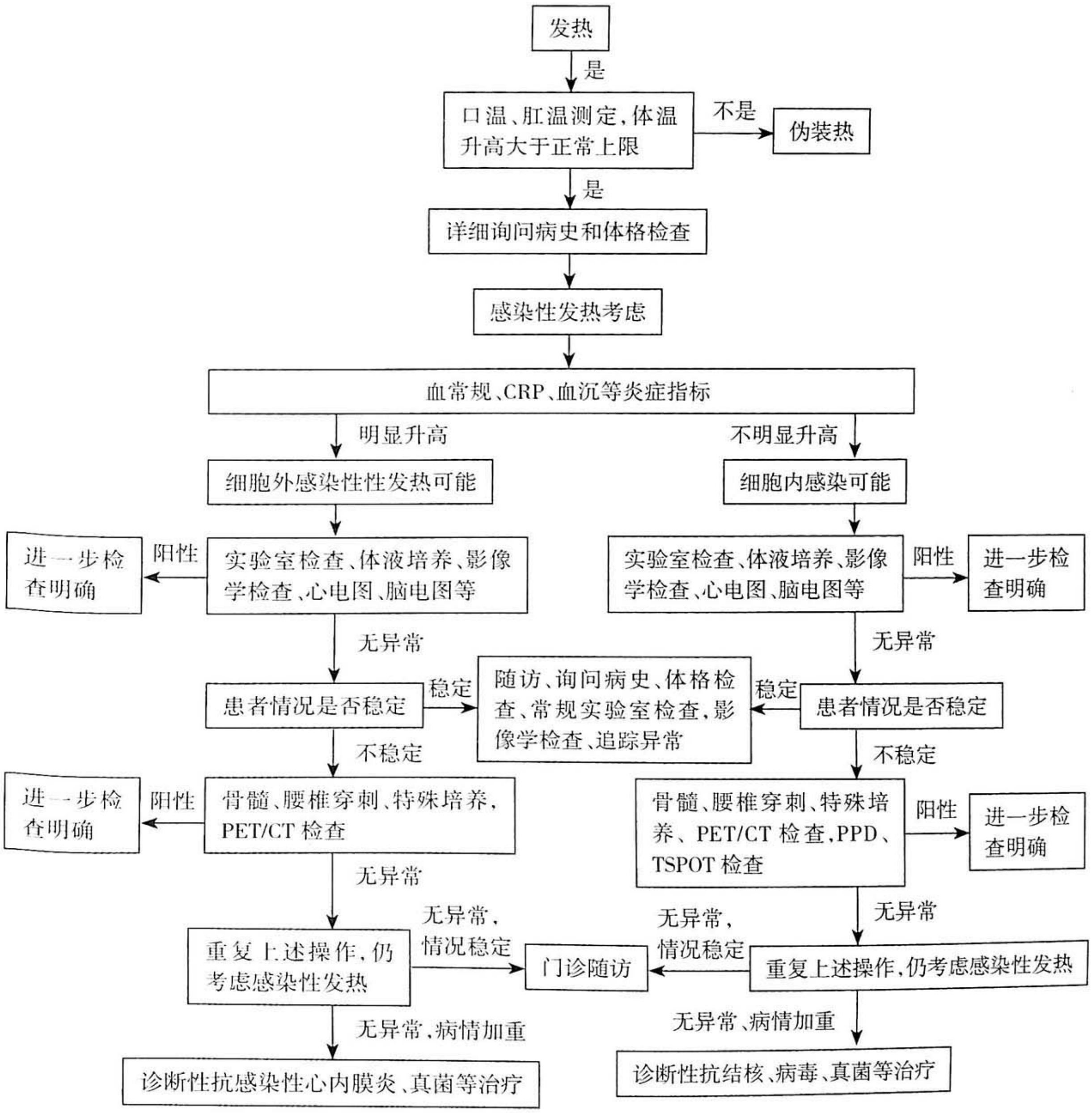


图 10-1 感染性发热诊断思路

（盛吉芳）

参考文献

1. Bilgir O.Comparative levels of macrophage migration inhibitory factor, procalcitonin, osteoprotegerin, interleukin-8, hs-C reactive protein, D-dimer in febrile neutropenia, newly diagnosed cancer patients, and infectious fever. Transfus Apher Sci, 2012, 46(1): 19-24.

2. Efstathiou SP. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. Eur J Intern Med, 2010, 21(2): 137-143.

3. Connell TG. A three-way comparison of tuberculin skin testing. Quanti FERON-TB gold and T-SPOT. TB in Children. Plos One, 2008, 3(7): e2624.

4. Chow AW. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis, 2012, 54(8): e72-e112.

5. Wilson W. Prevention of infective endocarditis:guidelines from the American heart association:a guideline from the American heart association rheumatic fever,endocarditis,and kawasaki disease committee,council on cardiovascular disease in the young,and the council on clinical cardiology,council on cardiovascular surgery and anesthesia,and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group. Circulation,2007,116(15):1736-1754.

笔记

附　　录

附录一　传染病的消毒与隔离

一、传染病的消毒

消毒（disinfection）是指通过物理、化学或生物学方法，消除或杀灭体外环境中病原微生物的一系列方法。其目的在于通过清除病原体来阻止其向外界传播，达到控制传染病发生与蔓延的目的。

（一）消毒的种类

1. 疫源地消毒　是指对目前或曾经存在传染源的地区进行消毒。目的是杀灭由传染源排到外界环境中的病原体。疫源地消毒又分为：

（1）终末消毒：即患者痊愈或死亡后对其居住地进行的一次彻底消毒。

（2）随时消毒：指对传染源的排泄物、分泌物及其污染物品进行随时消毒。

2. 预防性消毒　是指在未发现传染源的情况下，对可能受病原体污染的场所、物品和人体所进行的消毒。如饮用水消毒、餐具消毒、空气消毒、手术室及医护人员手的消毒等。

（二）消毒方法

1. 物理消毒法

（1）热力灭菌法：通过高温使微生物的蛋白质及酶发生变性或凝固，新陈代谢发生障碍而死亡。具体的方法包括：

1）煮沸消毒：本方法主要适用于食物、器皿、衣物及金属器械等。在水中煮沸 100℃，10 分钟左右即可杀死细菌繁殖体，但不能杀灭细菌芽胞，对于细菌的芽胞则需延长至数十分钟甚至数小时。对于被乙肝病毒污染的物品，煮沸的时间应该延至 15~20 分钟。

2）高压蒸汽灭菌：效果可靠，既可杀灭细菌的繁殖体，也可杀灭细菌的芽胞。本方法适用于一切耐热、耐潮物品的消毒。通常压力为 98kPa，温度为 121~126℃，时间 15~20 分钟。

3）预真空型压力蒸汽灭菌：即先机械抽为真空使灭菌器内形成负压，再导入蒸汽，蒸汽压力达 205.8kPa（2.1kg/cm^2），温度达 132℃，2 分钟内能杀灭芽胞。

4）火烧消毒：对被细菌芽胞污染器具，先用 95% 乙醇火烧后再行高压蒸汽灭菌消毒，以防止细菌芽胞污染的扩散。

5）巴氏消毒法：即利用热力灭菌与蒸汽消毒，温度为 65~75℃，10~15 分钟，能杀灭细菌繁殖体，但不能杀死芽胞。

（2）辐射消毒法

1）电离辐射：包括紫外线、红外线和微波。紫外线常用于室内空气、水和一般物品表面消毒。紫外线为低能量电磁波辐射，光波波长 200~275nm。杀菌作用强，杀菌谱广，可杀灭细菌繁殖体、真菌、分枝杆菌、病毒、立克次体和支原体等。但此法穿透力差，对真菌孢子、细菌芽胞效果差，对 HBV 无效。照射不到的部位无杀菌作用。因此只能对小件物品消毒，有机物品应避免高温（>170℃），以免有机物炭化。直接照射人体可发生皮肤红斑、紫外线眼炎和臭氧中毒。红外线和微波主要靠产热杀菌。

2）电离辐射：有 γ 射线和高能电子束（β 射线）两种。可在常温下对不耐热物品灭菌，又称“冷灭菌”，该方法杀菌谱广，剂量易控制，但设备昂贵，对人及物品有一定损害。多用于精密医疗器械、生物医学制品（人工器官、移植器官等）和一次性医用品等灭菌。

2. 化学消毒法 是指用化学消毒药物使病原体蛋白质变性而致其死亡的方法。根据消毒效能可将其分为三类：

(1) 高效消毒剂：能杀灭包括细菌芽胞、真菌孢子在内的各种微生物。如 2% 碘酊、戊二醛、过氧乙酸、甲醛、环氧乙烷、过氧化氢等消毒剂。

(2) 中效消毒剂：能杀灭除芽胞以外的各种微生物，如乙醇、部分含氯制剂、氧化剂、溴剂等消毒剂。

含氯制剂和碘伏则居于高效与中效消毒效能之间。

(3) 低效消毒剂：只能杀灭细菌繁殖体和亲脂类病毒，对真菌有一定作用，如汞、氯己定（洗必泰）及某些季铵盐类消毒剂，对皮肤黏膜无刺激性，对金属和织物无腐蚀性，稳定性好。

常用的化学消毒剂有以下几类：

(1) 含氯消毒剂：常用的有含氯石灰、次氯酸钠、氯胺及二氯异氰尿酸钠等。这类消毒剂在水中产生次氯酸，有杀菌作用强、杀菌谱广、作用快、余氯毒性低及价廉等特点，但对金属制品有腐蚀作用。适用于餐(茶)具、环境、水、疫源地等消毒。

(2) 氧化消毒剂：如过氧乙酸、过氧化氢、臭氧、高锰酸钾等。主要靠其强大的氧化能力灭菌，其杀菌谱广、速效，但对金属、织物等有较强腐蚀性与刺激性。

(3) 醛类消毒剂：常用的有甲醛和戊二醛等，有广谱、高效、快速杀菌作用。戊二醛对橡胶、塑料、金属器械等物品无腐蚀性，适用于精密仪器、内镜消毒。但对皮肤黏膜有刺激性。

(4) 杂环类气体消毒剂：主要有环氧乙烷、环氧丙烷等。为广谱高效消毒剂，杀灭芽胞能力强，对一般物品无损害。常用于电子设备、医疗器械、精密仪器及皮毛类等消毒。有时可将惰性气体和二氧化碳加入环氧乙烷混合使用，以减少其燃爆危险。

(5) 碘类消毒剂：常用 2% 碘酊及 0.5% 碘伏，有广谱、快速杀菌作用。碘伏是碘与表面活性剂、灭菌增效剂经独特工艺络合而成的一种高效、广谱、无毒、稳定性好的新型消毒剂。该产品对有害细菌及繁殖体等具有较强的杀灭作用，并对创伤具有消炎、止血、加快黏膜再生的功能，对皮肤及黏膜无刺激性、易脱碘。碘伏适用于手术前手消毒、手术及注射部位的清洗，皮肤烧伤、烫伤、划伤等伤口的清洗消毒，还包括妇产科黏膜冲洗、感染部位消毒、器皿消毒等。

(6) 醇类消毒剂：主要有 75% 乙醇及异丙醇，乙醇可迅速杀灭细菌繁殖体，但对 HBV 及细菌芽胞作用较差。异丙醇杀菌作用大于乙醇，但毒性较大。

(7) 其他消毒剂：酚类：如甲酚皂溶液、苯酚等。季铵盐类：为阳离子表面活性剂，如苯扎氯铵、消毒净等。氯己定：可用于手、皮肤、医疗器械等消毒。这些消毒剂均不能杀灭细菌芽胞，属低效消毒剂。

常用物品消毒方法见附表 1-1。

附表 1-1 常用物品消毒方法表

消毒对象	消毒剂	浓 度	用量及用法	消毒时间	附 注
患者排泄物（粪、尿）	含氯石灰	10%~20% 乳液	100g 稀粪便加含氯石灰 20g，搅拌	2 小时	肝炎及真菌感染者粪便浓，消毒时间 6 小时
痰、脓、便器	过氧乙酸	0.5%	加等量充分搅拌	2 小时	
	石灰	20% 乳剂	搅拌，淹没痰、脓	2 小时	
	焚烧法				
	含氯石灰	1%~2%	澄清液浸泡	30~60 分钟	
痰盂	过氧乙酸	0.2%	浸泡 2 小时	30~60 分钟	
痰杯	甲酚皂	1%~2%	浸泡 2 小时	30~60 分钟	
食具	过氧乙酸	0.5%	浸泡完全淹没	30~60 分钟	1. 食具均要洗净后消毒，消毒后清水洗净后使用
	含氯石灰	0.3%	消毒物品	30~60 分钟	
	苯扎溴铵	0.5%	同上	30~60 分钟	2. 煮沸时可放 2% 苏打或肥皂液，增强消毒效果
	煮沸		同上	10 分钟	
	高压消毒		压力 15 磅(121℃)		3. 煮沸从水沸腾时计算

续表

消毒对象	消毒剂	浓　度	用量及用法	消毒时间	附　注
残余食物			煮沸	20 分钟	肝炎患者剩食煮沸 30 分钟
浴水、污水	含氯石灰	20%	污水 10ml 加 20% 含氯石灰澄清液 15~20ml 搅匀	2 小时	容器加盖
病室地面墙壁、用具	甲醛	1%~3%	熏蒸	12~24 小时	1. 甲醛消毒肠道病室用量 80ml/m^3
	过氧乙酸	0.2%~0.3%	熏蒸（1g/m^3）	90 分钟	2. 病室家具洗擦法消毒（金属或油漆家具部用含氯石灰）
	甲酚皂	2%	擦洗或喷雾	30~60 分钟	
	含氯石灰	上清液 10%	擦洗或喷雾	30~60 分钟	
	苯扎溴铵	0.5%	擦洗或喷雾	60 分钟	
	乳酸	12ml/100m^3	加等量水熏蒸	30~60 分钟	
运输家具	过氧乙酸	0.2%~0.3%			炭疽、结核者 1% 过氧乙酸喷雾或擦拭。病毒性肝炎用 0.5% 过氧乙酸。时间均同左
	甲酚皂	1%~3%			
	苯扎溴铵	0.5%	擦拭	30~60 分钟	
	含氯石灰	1%~2%			
用具	甲醛	1%~3%	熏蒸（125ml/m^3）	蒸笼代替	
	煮沸法	煮沸	3 小时		
	高压蒸汽法	温度 100℃	30 分钟 压力 1~1.2kg/cm^3 湿度 80%~100%		
衣服、被单	过氧乙酸	1%~3%	熏蒸（1g/ m^3）	1 小时	
	甲酚皂	1%~3%	浸泡	30~60 分钟	
书籍文件	环氧乙烷	1.5g/L	熏蒸	3 小时（20℃）	消毒物应分散堆放，不能扎紧，无保存价值的焚烧
	甲醛	125mg/m^3	熏蒸（80℃）湿度 90%	2 小时（80℃）	
医疗器械	过氧乙酸	0.5%			金属类不用过氧乙酸
	戊二醛	2%			
	氯己定	0.1%~0.2%	浸泡	10~20 分钟	器械应擦去黏液及血渍清洁后消毒。氯己定对炭疽、结核菌、真菌消毒应 2~10 小时
	煮沸法				
	酒精	70%	浸泡	1~20 分钟	
	过氧乙酸	0.04%			
皮肤（手或其他污染部位）	甲酚皂	2%	浸泡	1~20 分钟	消毒后最好用流水冲洗干净，吸收后每人用小毛巾擦手
	苯扎溴铵	0.1%	浸泡	1~20 分钟	
	肥皂水		流水刷洗		
体温表	过氧乙酸	0.5%	浸泡	15 分钟	炭疽患者用过的体温表先用 2% 碘酒消毒 1~5 分钟后 70% 酒精浸泡
	酒精	75%	浸泡		
化粪池	含氯石灰	3% 澄清液	浸泡	2 小时	化粪池沉底粪便出粪时用 20% 含氯石灰充分搅拌 2 小时后排放
垃圾	含氯石灰	1%~3%	喷雾		
	甲酚皂	3%~5%	喷雾		
	焚烧法		焚烧		
生吃瓜菜	高锰酸钾	1∶5000	浸泡	15 分钟	

二、传染病的隔离

隔离（isolation）是指把处在传染期的患者或病原携带者，置于特定医院、病房或其他不能传染给别人的环境中，防止病原体向外扩散和传播，以便于管理、消毒和治疗。隔离是预防和控制传染病的重要措施，一般应将传染源隔离至不再排出病原体为止。

（一）隔离原则与方法

1. 单独隔离传染源避免与周围人群尤其易感者不必要的接触，必须与传染源接触时应采取防护措施，如戴口罩、帽子、穿隔离衣、靴子、手清洁与消毒等，还要严格执行陪护和探视制度。

2. 根据传染病传播途径的不同，采取相应的隔离与消毒措施。如呼吸道传染病患者的隔离应注意室内空气及痰液等呼吸道分泌物的消毒，消化道传染病应注意水源、食物等的消毒。

3. 根据隔离期或连续多次病原检测结果，确定隔离者不再排出病原体时才能解除隔离。

（二）隔离的种类

根据传染病传播的强度及传播途径的不同，采取不同的隔离方法。

1. 严密隔离 适用于霍乱、肺鼠疫、肺炭疽、SARS 等甲类或传染性极强的乙类传染病。具体隔离方法如下：

(1) 患者住单间病室，同类患者可同住一室，关闭门窗，禁止陪伴和探视患者。

(2) 进入病室的医务人员戴口罩、帽子，穿隔离衣，换鞋，注意手清洗与消毒，必要时戴手套。

(3) 患者分泌物、排泄物、污染物品、敷料等严格消毒。

(4) 室内采用单向正压通气，室内的空气及地面定期喷洒消毒液或紫外线照射。

2. 呼吸道隔离 适用于流行性感冒、麻疹、白喉、水痘等通过空气飞沫传播的传染病。具体隔离方法如下：

(1) 同类患者可同住一室，关闭门窗。

(2) 室内喷洒消毒液或紫外线照射进行定期消毒。

(3) 患者口鼻、呼吸道分泌物应消毒。

(4) 进入病室的医务人员戴口罩、帽子，穿隔离衣。

3. 消化道隔离 适用于伤寒、细菌性痢疾、甲型肝炎等通过粪—口途径传播的传染病。具体隔离方法如下：

(1) 同类患者可同住一室。

(2) 接触患者时穿隔离衣、换鞋，手清洗与消毒。

(3) 患者粪便严格消毒，患者用品、餐具、便器等单独使用并定期消毒，地面喷洒消毒液。

(4) 室内防杀苍蝇和蟑螂。

4. 接触隔离 适用于狂犬病、破伤风等经皮肤伤口传播的疾病。具体隔离方法如下：

(1) 同类患者可同居一室。

(2) 医务人员接触患者穿隔离衣、戴口罩。

(3) 患者用过的物品和敷料等严格消毒。

5. 昆虫隔离 适用于通过蚊、蚤、虱、婢、恙螨等昆虫叮咬传播的疾病，如疟疾、斑疹伤寒等。具体的隔离方法主要是病室内有完善防蚊设施，以预防叮咬及杀灭上述医学昆虫。

常见法定传染病的潜伏期、隔离期、检疫期见附表 1-2。

附表 1-2 常见法定传染病的潜伏期、隔离期、检疫期

病 名		潜伏期(天)		隔 离 期	接触者检疫期及处理
		一般	最短～最长		
病毒性肝炎	甲型	30	15~45	发病日起 21 天	检疫 45 天，每周查 ALT，观察期间可注射丙种球蛋白
	乙型	60~90	28~180	急性期隔离至 HBsAg 阴转，恢复期不阴转者按病原携带者处理	检疫 45 天，观察期间可注射乙肝疫苗及 HBIG；疑诊乙肝的托幼和饮食行业人暂停原工作
	丙型	60	15~180	至 ALT 恢复正常或血清 HCV RNA 阴转	检疫期同乙型肝炎
	丁型			至血清 HDV RNA 及 HDV Ag 阴转	检疫期同乙型肝炎
	戊型	40	10~75	发病日起 3 周	检疫期 60 天
脊髓灰质炎		5~14	3~35	自发病日起消化道隔离 40 天，第 1 周同时呼吸道隔离	医学观察 20 天，观察期间可用减毒活疫苗快速预防免疫
霍乱		8~14	4 小时 ~6 天	症状消失后，隔日粪便培养 1 次，3 次阴性或症状消失后 14 天	留观 5 天，便培养连续 3 次阴性后解除检疫，阳性者按患者隔离
细菌性痢疾		1~3	数小时 ~7 天	至症状消失后 7 天或粪便培养 2~3 次阴性	医学观察 7 天，饮食行业人员粪便培养 1 次阴性解除隔离
伤寒		8~14	3~60	症状消失后 5 天起粪便培养 2 次阴性或症状消失后 15 天	医学观察 23 天
副伤寒甲、乙		6~10	2~15		医学观察 15 天
副伤寒丙		1~3	2~15		医学观察 15 天
沙门菌食物中毒		4~24 小时	数小时 ~3 天	症状消失后连续 2~3 次粪便培养阴性可解除隔离	同食者医学观察 1~2 天
阿米巴痢疾		7~14	2 天 ~1 年	症状消失后连续 3 次粪查溶组织阿米巴滋养体及包囊阴性	饮食工作者发现溶组织阿米巴滋养体或包囊者应调离工作
流行性感冒		1~3	数小时 ~4 天	退热后 48 小时解除隔离	医学观察 3 天，出现发热等症状应早期隔离
麻疹		8~12	6~21	至出疹后 5 天，合并肺炎至出疹后 10 天	易感者医学观察 21 天；接触者可肌注丙种球蛋白
风疹		18	14~21	至出疹后 5 天解除隔离	一般不检疫，对孕妇尤其孕 3 个月内者，可肌注丙种球蛋白
流行性腮腺炎		14~21	8~30	至腮腺完全消肿，约 21 天	一般不检疫，幼儿园及部队密切接触者医学观察 30 天
流行性脑脊髓膜炎		2~3	1~10	至症状消失后 3 天，但不少于发病后 7 天	医学观察 7 天，可作咽培养，密切接触的儿童服磺胺或利福平预防
白喉		2~4	1~7	症状消失后连续 2 次咽培养（间隔 2 天，第 1 次于第 14 病日）阴性或症状消失后 14 天	医学观察 7 天
猩红热		2~5	1~12	至症状消失后，咽培养连续 3 次阴性或发病后 7 天	医学观察 7~12 天，可作咽培养

续表

病 名	潜伏期(天)		隔 离 期	接触者检疫期及处理
	一般	最短～最长		
百日咳	7~10	2~23	至痉咳后30天或发病后40天	医学观察21天，儿童可用红霉素预防
传染性非典型肺炎	4~7	2~21	隔离期3~4周	接触者隔离3周，流行期间来自疫区人员医学观察2周
人感染高致病性禽流感	2~4	1~7	体温正常，临床症状消失，胸部X线影像检查显示病灶明显吸收7天以上	密切接触者医学观察的期限为最后一次暴露后7天
流行性乙型脑炎	7~14	4~21	防蚊设备室内隔离至体温正常	不需检疫
森林脑炎	10~15	7~30	不隔离	不需检疫
流行性斑疹伤寒	10~14	5~23	彻底灭虱隔离至退热后12天	彻底灭虱后医学观察14天
地方性斑疹伤寒	7~14	4~18	隔离至症状消失	不需要检疫，进入疫区被蜱咬伤者可服多西环素预防
恙虫病	10~14	4~20	不需隔离	不需检疫
虱传回归热	7~8	2~14	彻底灭虱隔离至退热后15天	彻底灭虱后医学观察14天
流行性出血热	14~21	4~60	隔离至热退	不需检疫
艾滋病	15~60	9天~10年以上	HIV感染/AIDS隔离至HIV或P24核心蛋白血液中消失	医学观察2周，HIV感染/AIDS者不能献血
钩端螺旋体	10	2~28	可以不隔离	疫水接触者检疫2周
腺鼠疫	2~4	1~12	隔离至肿大的淋巴结消退，鼠疫败血症症状消失后培养3次(每隔3天)阴性	接触者检疫可服四环素或SD预防，发病地区进行疫区检疫
肺鼠疫	1~3	3小时~3天	就地隔离至症状消失后痰培养连续6次阴性	同腺鼠疫
狂犬病	4~12周	4天~10年	病程中应隔离治疗	被可疑狂犬病或狼咬伤者医学观察，并注射疫苗及免疫血清
布鲁杆菌病	14	7~360	可不隔离	不需检疫
炭疽	1~5	12小时~12天	皮肤炭疽隔离至创口愈、痂皮脱落，其他型症状消失后2次(间隔3~5天)培养阴性	医学观察12天，肺炭疽密切接触者可用青霉素、四环素、氧氟沙星等预防
淋病	1~5		患病期间性接触隔离	对性伴侣检查，阳性者应治疗
梅毒	14~28	10~90	不隔离	对性伴侣检查
间日疟	10~15	11~25天 长6~9个月	病室应防蚊、灭蚊	不需检疫
恶性疟	7~12		病室防蚊、灭蚊	不需检疫
三日疟	20~30	8~45	病室防蚊、灭蚊	不需检疫

续表

病　名	潜伏期(天)		隔离期	接触者检疫期及处理
	一般	最短～最长		
班氏丝虫病	约1年		不需隔离，但病室防蚊、灭蚊	不需检疫
马来丝虫病	约12周			
黑热病	3~5个月	10天~2年	不需隔离，病室防蛉、灭蛉	不需检疫

（窦晓光）

附录二　预防接种

品名	性质	保存和有效期	接种对象	剂量与用法	免疫期及复种
乙型肝炎疫苗	自/抗原	2~8℃，暗处，严防冻结，有效期2年	新生儿、婴幼儿、15岁以下未免疫人群和高危人群	乙型肝炎疫苗全程需接种3针，按照0、1、6个月程序。新生儿接种乙型肝炎疫苗要求在出生后24小时内接种，越早越好。接种部位新生儿为臀前部外侧肌肉内，儿童和成人为上臂三角肌中部肌内注射； ①对HBsAg阳性母亲的新生儿：应在出生后24小时内尽早(最好在出生后12小时内)注射乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)，剂量应≥100IU，同时在不同部位接种10μg重组酵母或20μg中国仓鼠卵母细胞(CHO)乙型肝炎疫苗，在1个月和6个月时分别接种第2和第3针乙型肝炎疫苗；也可在出生后12小时内先注射1针HBIG，1个月后再注射第2针HBIG，并同时在不同部位接种一针10μg重组酵母或20μg CHO乙型肝炎疫苗，间隔1和6个月分别接种第2和第3针乙型肝炎疫苗； ②对HBsAg阴性母亲的新生儿：可用5μg或10μg酵母或10μgCHO乙型肝炎疫苗免疫； ③对新生儿时期未接种乙型肝炎疫苗的儿童：应进行补种剂量为5μg或10μg重组酵母或10μg CHO乙型肝炎疫苗； ④对成人：建议接种20μg酵母或20μg CHO乙型肝炎疫苗 ⑤对免疫功能低下或无应答者：应增加疫苗的接种剂量(如60μg)和针次	对3针免疫程序无应答者可再接种3针，并于第2次接种3针乙型肝炎疫苗后12个月检测血清中抗HBs，如仍无应答可接种1针60μg重组酵母乙型肝炎疫苗； 接种乙型肝炎疫苗后有抗体应答者的保护效果一般至少可持续12年； 对高危人群应进行抗HBs监测，如抗HBs<10ml IU/ml，可给予加强免疫

续表

品名	性质	保存和有效期	接种对象	剂量与用法	免疫期及复种
甲型肝炎减毒活疫苗	活/自/病毒	2~8℃，暗处保存，有效期3个月；-20℃以下有效期1年	1岁以上儿童及成人	三角肌处皮下注射1.0ml	免疫期4年以上
脊髓灰质炎糖丸疫苗	活/自/病毒	-20℃保存2年，2~10℃保存5个月，20~22℃保存12天，30~32℃保存2天	2个月龄婴儿4岁	出生后冬、春季服三价混合疫苗(白色糖丸)，每隔1个月服1剂，共3剂。每年服1全程，连续2年，7岁时再服1全程	免疫期3~5年，4岁时加强1次
麻疹疫苗	活/自/病毒	210℃暗处保存，液体疫苗2个月，冻干疫苗1年，开封后1小时内用完	8个月龄以上的易感儿童	三角肌处皮下注射0.2ml	免疫期4~6年，7岁时复种1次
麻疹、腮腺炎、风疹减毒疫苗	活/自/病毒	2~8℃避光保存	8个月龄以上的易感儿童	三角肌处皮下注射0.5ml	免疫期11年，11~12岁时复种1次
流行性乙型脑炎疫苗	死/自/病毒	2~10℃暗处保存，冻干疫苗有效期1年，液体疫苗3个月	6个月龄至10岁	皮下注射2次，间隔7~10天，6~12个月龄每次0.25ml；1~6岁0.5ml；7~15岁1.0ml；16岁以上2.0ml	免疫期1年，以后每年加强1次，剂量同左
甲型流感疫苗	活/自/病毒	2~10℃暗处保存，液体疫苗有效期3个月，冻干疫苗1年	健康成人	疫苗1ml加生理盐水4ml，混匀喷入鼻内，每侧鼻孔0.25ml，稀释后4小时内用完	免疫期6~10个月
人用狂犬病疫苗(地鼠肾组织培养疫苗)	死/自/病毒	2~10℃暗处保存，液体疫苗有效期6个月，冻干疫苗1年	被狂犬或可疑动物咬伤或抓伤；被患者唾液污染伤口者	接触后预防：先处理伤口，继之0、3、7、14及30天各肌内注射2ml，2~5岁1ml，2岁以下0.5ml，伤重者注射疫苗前先注射抗狂犬病血清	免疫期3个月；全程免疫后3~6个月再被咬伤，需加强注射2针，间隔1周；6个月以后再被咬伤，全程注射
森林脑炎疫苗	死/自/病毒	2~10℃暗处保存，有效期8个月，25℃以下1个月	流行区居民及进入该区的非流行区者	皮下注射2次，间隔7~10天，2~6岁每次0.5ml；7~9岁1.0ml；10~15岁1.5ml；16岁以上2.0ml	免疫期1年；每年加强注射1年，剂量同初种
黄热病冻干疫苗	活/自/病毒	-20℃保存有效期1.5年；2~10℃有效期6个月	出国进入流行区或从事黄热病研究者	用灭菌生理盐水5ml，溶解后皮下注射0.5ml，水溶液保持低温，1小时内用完	免疫期10年
腮腺炎疫苗	活/自/病毒	2~8℃或0℃以下保存，有效期1.5年	8个月龄以上易感者	三角肌皮下注射0.5ml	免疫期10年

续表

品名	性质	保存和有效期	接种对象	剂量与用法	免疫期及复种
流行性斑疹伤寒疫苗	死/自/立克次体	2~10℃暗处保存，有效期1年，不得冻结	流行区人群	皮下注射3次，相隔5~10天，1~6岁分别注射0.3~0.4ml、0.6~0.8ml、0.6~0.8ml，15岁以上分别注射0.5ml、1.0ml、1.0ml	免疫期1年，每年加强1次，剂量同第3针
钩端螺旋体菌苗	死/自/螺旋体	2~8℃暗处保存有效期1年半	流行区7岁以上人群及进入该区者	皮下注射2次，相隔7~10天，分别注射1.0ml及2.0ml，7~13岁减半	接种后1个月产生免疫力，维持期1年
卡介苗	活/自/细菌	2~10℃液体菌苗有效期6个月，冻干菌苗1年	新生儿及结核菌素试验阴性儿童	于出生后24~48小时皮内注射0.1ml	免疫期5~10年，城市7岁，农村7岁、12岁加强注射
伤寒、副伤寒、甲、乙三联菌苗	死/自/细菌	2~10℃暗处保存，有效期1年	重点为军队、水陆口岸及沿线人员、环卫及饮食行业人员	皮下注射3次，间隔7~10天，1~6岁分别注射0.2ml、0.3ml、0.3ml；7~14岁0.3ml、0.5ml、0.5ml；15岁以上0.5ml、1.0ml、1.0ml	免疫期1年，每年加强注射1次，剂量与第3针同
霍乱、伤寒、副伤寒甲、乙四联菌苗	死/自/细菌	同上	同上	同上	同上
霍乱菌苗	死/自/细菌	2~10℃暗处保存，有效期1年	重点为水陆、口岸、环境卫生饮食服务行业及医务人员	皮下注射2次，间隔7~10天，6岁以下分别注射0.2ml、0.4ml；7~14岁0.3ml、0.6ml；15岁以上0.5ml、1.0ml。应在流行前4周完成	免疫期3~6个月，每年加强注射1次，剂量同第2针
布氏菌苗	活/自/细菌	2~10℃暗处保存，有效期1年	疫区牧民、屠宰、皮毛加工人员、兽医、防疫及实验室人员	皮上划痕法，每人0.05ml，儿童划1个“#”字。成人划2个“#”字，长1~1.5cm，相距2~3cm，划破表皮即可，严禁注射	免疫期1年，每年复种
鼠疫菌苗	活/自/细菌	2~10℃暗处保存，有效期1年	用于流行区人群，非流行区人员接种10天才可进入疫区	皮肤划痕法：每人0.05ml。2~6岁划1个“#”字，7~12岁划2个“#”字，14岁以上划3个“#”字，长1~1.5cm，相距2~3cm	免疫期1年，每年复种
炭疽菌苗	活/自/细菌	2~10℃暗处保存，有效期1年；25℃以下有效期1年	流行区人群，牧民，屠宰、皮毛、制革人员及兽医	皮上划痕法，滴2滴菌苗于上臂外侧，相距3~4cm，每滴划“#”字，长1~1.5cm，严禁注射	免疫期1年，每年复种
冻干A群流脑多糖菌苗	死/自/细菌	2~10℃暗处保存，有效期1年；	15岁以下儿童及少年，流行区成人	三角肌皮下注射1次，25~50μg	免疫期0.5~1年
百、白、破混合制剂（百日咳菌苗及白喉、破伤风类毒素	死/自/细菌和毒素	2~10℃保存，有效期1.5年	3个月龄至7岁	全程免疫，第1年间隔4~8周肌内注射2次，第2年1次。剂量均为0.5ml	7岁时用白破或百白二联制剂加强免疫，全程免疫后不再用百白破混合制剂

续表

品名	性质	保存和有效期	接种对象	剂量与用法	免疫期及复种
吸附精制白喉类毒素	自/类毒素	25℃以下暗处保存,有效期3年,不可冻结	6个月龄至12岁儿童	皮下注射2次,每次0.5ml;相隔4~8周	免疫期3~5年,第2年加强1次0.5ml,以后每3~5年复种1次0.5ml
吸附精制破伤风类毒素	自/类毒素	25℃以下暗处保存,有效期3年,不可冻结	发生创伤机会较多的人群	全程免疫:第1年相距4~8周肌内注射2次,第2年1次,剂量均为0.5ml	免疫期5~10年,每10年加强注射1次0.5ml
精制白喉抗毒素	被/抗毒素	2~10℃保存,液状品保存2年,冻干品3~5年	白喉患者,未预防接种的密切接触者	治疗:根据病情,肌内或静脉注射3万~10万U;预防:接触者皮下或肌内注射1000~2000U	免疫期3周
Q热疫苗)	死/自/立克次体	2~10℃暗处保存	畜牧、屠宰、制革、肉乳加工及有关实验室医务人员	皮下注射3次,每次间隔7天,剂量分别为0.25ml、0.5ml、1.0ml	
精制破伤风抗毒素	被/抗毒素	2~10℃保存,液状品有效期3~4年,冻干品5年	破伤风患者及创伤后有发生本病可能者	治疗:肌内或静脉注射5万~20万U。儿童剂量相同。新生儿24小时内用半量 预防:皮下或肌内注射1500~3000U,伤势严重者加倍	免疫期3周
多价精制气性坏疽抗毒素	被/抗毒素	2~10℃保存,液状品有效期3~4年,冻干品5年	受伤后有发生本病可能者及气性坏疽患者	治疗:首次静脉注射3万~5万U,可同时适量注射于伤口周围组织。预防:皮下或肌内注射1万U	免疫期3周
精制肉毒抗毒素	被/抗毒素	2~10℃保存,液状品有效期3~4年,冻干品5年	肉毒素中毒患者及可疑中毒者	治疗:首次肌内注射或静滴1万~2万U以后视情况而定 预防:皮下或肌内注射1000~2000U	免疫期3周
精制抗狂犬病血清	被/免疫血清	2~10℃保存,液状品有效期3~4年,冻干品5年	被可疑动物严重咬伤者	成人0.5~1ml/kg,总量1/2伤口周围注射,1/2肌内注射,咬伤当天或3天内与狂犬病疫苗合用;儿童量为1.5ml/kg	免疫期3周
乙型肝炎免疫球蛋白)	被/免疫球蛋白	2~10℃保存,有效期2年	HBsAg(尤其HBeAg)阳性母亲的新生婴儿及意外受HBeAg阳性血清污染者	新生儿出生24小时内肌内注射≥100U;3个月龄及6个月龄各注射1次;或与乙肝疫苗合用如前述;意外污染者肌内注射200~400U	免疫期2个月
人丙种球蛋白	被/球蛋白	2~10℃保存,有效期2年	丙球缺乏症,甲型肝炎、麻疹密切接触者等	治疗:每次肌内注射0.15ml/kg。预防甲肝:儿童每次肌内注射0.05~0.1ml/kg,成人3ml。预防麻疹:肌内注射0.05~1.5ml/kg。儿童最多6ml	免疫期3周

注:活:活疫(菌)苗;死:死疫(菌)苗;自:自动免疫;被:被动免疫

儿童计划免疫方案

初种		复种	
初种月龄	疫苗种类	复种年龄	疫苗种类
出生 24 小时内	乙型肝炎疫苗第 1 针	1 周岁	流行性脑脊髓膜炎疫苗
出生 24~48 小时内	卡介苗		
1 个月	乙型肝炎疫苗第 2 针	2 周岁	百白破菌苗
3 个月	脊髓灰质炎三型混合疫苗 百白破菌苗第 1 针	4 周岁	脊髓灰质炎三型混合疫苗
4 个月	脊髓灰质炎三型混合疫苗 百白破菌苗第 2 针	小学一年级	百白破菌苗 麻疹疫苗、卡介苗
5 个月	脊髓灰质炎三型混合 疫苗百白破菌苗第 3 针	乡村中学一年级	卡介苗
6 个月	流行性乙型脑炎疫苗 * 乙型肝炎疫苗第 3 针	2、4 周岁 小学一年级、三年级	流行性乙型脑炎疫苗
8 个月	麻疹疫苗	2、4 周岁	流行性脑脊髓膜炎疫苗

注:* 目前未列入计划免疫内容,城市儿童普遍接种

（宁 琴）

附录三 中华人民共和国传染病防治法

1989 年 2 月 21 日第七届全国人民代表大会常务委员会第六次会议通过。
2004 年 8 月 28 日第十届全国人民代表大会常务委员会第十一次会议修订。

第一章 总 则

第一条 为了预防、控制和消除传染病的发生与流行,保障人体健康和公共卫生,制定本法。

第二条 国家对传染病防治实行预防为主的方针,防治结合、分类管理、依靠科学、依靠群众。

第三条 本法规定的传染病分为甲类、乙类和丙类。

甲类传染病是指:鼠疫、霍乱。

乙类传染病是指:传染性非典型肺炎、艾滋病、病毒性肝炎、脊髓灰质炎、人感染高致病性禽流感、麻疹、流行性出血热、狂犬病、流行性乙型脑炎、登革热、炭疽、细菌性和阿米巴性痢疾、肺结核、伤寒和副伤寒、流行性脑脊髓膜炎、百日咳、白喉、新生儿破伤风、猩红热、布鲁氏菌病、淋病、梅毒、钩端螺旋体病、血吸虫病、疟疾。

丙类传染病是指:流行性感冒、流行性腮腺炎、风疹、急性出血性结膜炎、麻风病、流行性和地方性斑疹伤寒、黑热病、包虫病、丝虫病,除霍乱、细菌性和阿米巴性痢疾、伤寒和副伤寒以外的感染性腹泻病。

上述规定以外的其他传染病,根据其暴发、流行情况和危害程度,需要列入乙类、丙类传染病的,由国务院卫生行政部门决定并予以公布。

第四条 对乙类传染病中传染性非典型肺炎、炭疽中的肺炭疽和人感染高致病性禽流感,采取本法所称甲类传染病的预防、控制措施。其他乙类传染病和突发原因不明的传染病需要采取本法所称甲类传染病的预防、控制措施的,由国务院卫生行政部门及时报经国务院批准后予以公布、实施。

省、自治区、直辖市人民政府对本行政区域内常见、多发的其他地方性传染病,可以根据情况决定按照乙类或者丙类传染病管理并予以公布,报国务院卫生行政部门备案。

第五条 各级人民政府领导传染病防治工作。

县级以上人民政府制定传染病防治规划并组织实施,建立健全传染病防治的疾病预防控制、医疗救治和

监督管理体系。

第六条 国务院卫生行政部门主管全国传染病防治及其监督管理工作。县级以上地方人民政府卫生行政部门负责本行政区域内的传染病防治及其监督管理工作。

县级以上人民政府其他部门在各自的职责范围内负责传染病防治工作。

军队的传染病防治工作,依照本法和国家有关规定办理,由中国人民解放军卫生主管部门实施监督管理。

第七条 各级疾病预防控制机构承担传染病监测、预测、流行病学调查、疫情报告以及其他预防、控制工作。

医疗机构承担与医疗救治有关的传染病防治工作和责任区域内的传染病预防工作。城市社区和农村基层医疗机构在疾病预防控制机构的指导下,承担城市社区、农村基层相应的传染病防治工作。

第八条 国家发展现代医学和中医药等传统医学,支持和鼓励开展传染病防治的科学研究,提高传染病防治的科学技术水平。

国家支持和鼓励开展传染病防治的国际合作。

第九条 国家支持和鼓励单位和个人参与传染病防治工作。各级人民政府应当完善有关制度,方便单位和个人参与防治传染病的宣传教育、疫情报告、志愿服务和捐赠活动。

居民委员会、村民委员会应当组织居民、村民参与社区、农村的传染病预防与控制活动。

第十条 国家开展预防传染病的健康教育。新闻媒体应当无偿开展传染病防治和公共卫生教育的公益宣传。

各级各类学校应当对学生进行健康知识和传染病预防知识的教育。

医学院校应当加强预防医学教育和科学研究,对在校学生以及其他与传染病防治相关人员进行预防医学教育和培训,为传染病防治工作提供技术支持。

疾病预防控制机构、医疗机构应当定期对其工作人员进行传染病防治知识、技能的培训。

第十一条 对在传染病防治工作中做出显著成绩和贡献的单位和个人,给予表彰和奖励。

对因参与传染病防治工作致病、致残、死亡的人员,按照有关规定给予补助、抚恤。

第十二条 在中华人民共和国领域内的一切单位和个人,必须接受疾病预防控制机构、医疗机构有关传染病的调查、检验、采集样本、隔离治疗等预防、控制措施,如实提供有关情况。疾病预防控制机构、医疗机构不得泄露涉及个人隐私的有关信息、资料。

卫生行政部门以及其他有关部门、疾病预防控制机构和医疗机构因违法实施行政管理或者预防、控制措施,侵犯单位和个人合法权益的,有关单位和个人可以依法申请行政复议或者提起诉讼。

第二章 传染病预防

第十三条 各级人民政府组织开展群众性卫生活动,进行预防传染病的健康教育,倡导文明健康的生活方式,提高公众对传染病的防治意识和应对能力,加强环境卫生建设,消除鼠害和蚊、蝇等病媒生物的危害。

各级人民政府农业、水利、林业行政部门按照职责分工负责指导和组织消除农田、湖区、河流、牧场、林区的鼠害与血吸虫危害,以及其他传播传染病的动物和病媒生物的危害。

铁路、交通、民用航空行政部门负责组织消除交通工具以及相关场所的鼠害和蚊、蝇等病媒生物的危害。

第十四条 地方各级人民政府应当有计划地建设和改造公共卫生设施,改善饮用水卫生条件,对污水、污物、粪便进行无害化处置。

第十五条 国家实行有计划的预防接种制度。国务院卫生行政部门和省、自治区、直辖市人民政府卫生行政部门,根据传染病预防、控制的需要,制定传染病预防接种规划并组织实施。用于预防接种的疫苗必须符合国家质量标准。

国家对儿童实行预防接种证制度。国家免疫规划项目的预防接种实行免费。医疗机构、疾病预防控制机构与儿童的监护人应当相互配合,保证儿童及时接受预防接种。具体办法由国务院制定

第十六条 国家和社会应当关心、帮助传染病病人、病原携带者和疑似传染病病人，使其得到及时救治。任何单位和个人不得歧视传染病病人、病原携带者和疑似传染病病人。

传染病病人、病原携带者和疑似传染病病人，在治愈前或者在排除传染病嫌疑前，不得从事法律、行政法规和国务院卫生行政部门规定禁止从事的易使该传染病扩散的工作。

第十七条 国家建立传染病监测制度。

国务院卫生行政部门制定国家传染病监测规划和方案。省、自治区、直辖市人民政府卫生行政部门根据国家传染病监测规划和方案，制定本行政区域的传染病监测计划和工作方案。

各级疾病预防控制机构对传染病的发生、流行以及影响其发生、流行的因素，进行监测；对国外发生、国内尚未发生的传染病或者国内新发生的传染病，进行监测。

第十八条 各级疾病预防控制机构在传染病预防控制中履行下列职责：

（一）实施传染病预防控制规划、计划和方案；

（二）收集、分析和报告传染病监测信息，预测传染病的发生、流行趋势；

（三）开展对传染病疫情和突发公共卫生事件的流行病学调查、现场处理及其效果评价；

（四）开展传染病实验室检测、诊断、病原学鉴定；

（五）实施免疫规划，负责预防性生物制品的使用管理；

（六）开展健康教育、咨询，普及传染病防治知识；

（七）指导、培训下级疾病预防控制机构及其工作人员开展传染病监测工作；

（八）开展传染病防治应用性研究和卫生评价，提供技术咨询。

国家、省级疾病预防控制机构负责对传染病发生、流行以及分布进行监测，对重大传染病流行趋势进行预测，提出预防控制对策，参与并指导对暴发的疫情进行调查处理，开展传染病病原学鉴定，建立检测质量控制体系，开展应用性研究和卫生评价。

设区的市和县级疾病预防控制机构负责传染病预防控制规划、方案的落实，组织实施免疫、消毒、控制病媒生物的危害，普及传染病防治知识，负责本地区疫情和突发公共卫生事件监测、报告，开展流行病学调查和常见病原微生物检测。

第十九条 国家建立传染病预警制度。

国务院卫生行政部门和省、自治区、直辖市人民政府根据传染病发生、流行趋势的预测，及时发出传染病预警，根据情况予以公布。

第二十条 县级以上地方人民政府应当制定传染病预防、控制预案，报上一级人民政府备案。

传染病预防、控制预案应当包括以下主要内容：

（一）传染病预防控制指挥部的组成和相关部门的职责；

（二）传染病的监测、信息收集、分析、报告、通报制度；

（三）疾病预防控制机构、医疗机构在发生传染病疫情时的任务与职责；

（四）传染病暴发、流行情况的分级以及相应的应急工作方案；

（五）传染病预防、疫点疫区现场控制，应急设施、设备、救治药品和医疗器械以及其他物资和技术的储备与调用。

地方人民政府和疾病预防控制机构接到国务院卫生行政部门或者省、自治区、直辖市人民政府发出的传染病预警后，应当按照传染病预防、控制预案，采取相应的预防、控制措施。

第二十一条 医疗机构必须严格执行国务院卫生行政部门规定的管理制度、操作规范，防止传染病的医源性感染和医院感染。

医疗机构应当确定专门的部门或者人员，承担传染病疫情报告、本单位的传染病预防、控制以及责任区域内的传染病预防工作；承担医疗活动中与医院感染有关的危险因素监测、安全防护、消毒、隔离和医疗废物处置工作。

疾病预防控制机构应当指定专门人员负责对医疗机构内传染病预防工作进行指导、考核，开展流行病学

调查。

第二十二条 疾病预防控制机构、医疗机构的实验室和从事病原微生物实验的单位，应当符合国家规定的条件和技术标准，建立严格的监督管理制度，对传染病病原体样本按照规定的措施实行严格监督管理，严防传染病病原体的实验室感染和病原微生物的扩散。

第二十三条 采供血机构、生物制品生产单位必须严格执行国家有关规定，保证血液、血液制品的质量。禁止非法采集血液或者组织他人出卖血液。

疾病预防控制机构、医疗机构使用血液和血液制品，必须遵守国家有关规定，防止因输入血液、使用血液制品引起经血液传播疾病的发生。

第二十四条 各级人民政府应当加强艾滋病的防治工作，采取预防、控制措施，防止艾滋病的传播。具体办法由国务院制定。

第二十五条 县级以上人民政府农业、林业行政部门以及其他有关部门，依据各自的职责负责与人畜共患传染病有关的动物传染病的防治管理工作。

与人畜共患传染病有关的野生动物、家畜家禽，经检疫合格后，方可出售、运输。

第二十六条 国家建立传染病菌种、毒种库。

对传染病菌种、毒种和传染病检测样本的采集、保藏、携带、运输和使用实行分类管理，建立健全严格的管理制度。

对可能导致甲类传染病传播的以及国务院卫生行政部门规定的菌种、毒种和传染病检测样本，确需采集、保藏、携带、运输和使用的，须经省级以上人民政府卫生行政部门批准。具体办法由国务院制定。

第二十七条 对被传染病病原体污染的污水、污物、场所和物品，有关单位和个人必须在疾病预防控制机构的指导下或者按照其提出的卫生要求，进行严格消毒处理；拒绝消毒处理的，由当地卫生行政部门或者疾病预防控制机构进行强制消毒处理。

第二十八条 在国家确认的自然疫源地计划兴建水利、交通、旅游、能源等大型建设项目的，应当事先由省级以上疾病预防控制机构对施工环境进行卫生调查。建设单位应当根据疾病预防控制机构的意见，采取必要的传染病预防、控制措施。施工期间，建设单位应当设专人负责工地上的卫生防疫工作。工程竣工后，疾病预防控制机构应当对可能发生的传染病进行监测。

第二十九条 用于传染病防治的消毒产品、饮用水供水单位供应的饮用水和涉及饮用水卫生安全的产品，应当符合国家卫生标准和卫生规范。

饮用水供水单位从事生产或者供应活动，应当依法取得卫生许可证。

生产用于传染病防治的消毒产品的单位和生产用于传染病防治的消毒产品，应当经省级以上人民政府卫生行政部门审批。具体办法由国务院制定。

第三章 疫情报告、通报和公布

第三十条 疾病预防控制机构、医疗机构和采供血机构及其执行职务的人员发现本法规定的传染病疫情或者发现其他传染病暴发、流行以及突发原因不明的传染病时，应当遵循疫情报告属地管理原则，按照国务院规定的或者国务院卫生行政部门规定的内容、程序、方式和时限报告。

军队医疗机构向社会公众提供医疗服务，发现前款规定的传染病疫情时，应当按照国务院卫生行政部门的规定报告。

第三十一条 任何单位和个人发现传染病病人或者疑似传染病病人时，应当及时向附近的疾病预防控制机构或者医疗机构报告。

第三十二条 港口、机场、铁路疾病预防控制机构以及国境卫生检疫机关发现甲类传染病病人、病原携带者、疑似传染病病人时，应当按照国家有关规定立即向国境口岸所在地的疾病预防控制机构或者所在地县级以上地方人民政府卫生行政部门报告并互相通报。

第三十三条 疾病预防控制机构应当主动收集、分析、调查、核实传染病疫情信息。接到甲类、乙类传染

病疫情报告或者发现传染病暴发、流行时，应当立即报告当地卫生行政部门，由当地卫生行政部门立即报告当地人民政府，同时报告上级卫生行政部门和国务院卫生行政部门。

疾病预防控制机构应当设立或者指定专门的部门、人员负责传染病疫情信息管理工作，及时对疫情报告进行核实、分析。

第三十四条　县级以上地方人民政府卫生行政部门应当及时向本行政区域内的疾病预防控制机构和医疗机构通报传染病疫情以及监测、预警的相关信息。接到通报的疾病预防控制机构和医疗机构应当及时告知本单位的有关人员。

第三十五条　国务院卫生行政部门应当及时向国务院其他有关部门和各省、自治区、直辖市人民政府卫生行政部门通报全国传染病疫情以及监测、预警的相关信息。

毗邻的以及相关的地方人民政府卫生行政部门，应当及时互相通报本行政区域的传染病疫情以及监测、预警的相关信息。

县级以上人民政府有关部门发现传染病疫情时，应当及时向同级人民政府卫生行政部门通报。

中国人民解放军卫生主管部门发现传染病疫情时，应当向国务院卫生行政部门通报。

第三十六条　动物防疫机构和疾病预防控制机构，应当及时互相通报动物间和人间发生的人畜共患传染病疫情以及相关信息。

第三十七条　依照本法的规定负有传染病疫情报告职责的人民政府有关部门、疾病预防控制机构、医疗机构、采供血机构及其工作人员，不得隐瞒、谎报、缓报传染病疫情。

第三十八条　国家建立传染病疫情信息公布制度。

国务院卫生行政部门定期公布全国传染病疫情信息。省、自治区、直辖市人民政府卫生行政部门定期公布本行政区域的传染病疫情信息。

传染病暴发、流行时，国务院卫生行政部门负责向社会公布传染病疫情信息，并可以授权省、自治区、直辖市人民政府卫生行政部门向社会公布本行政区域的传染病疫情信息。

公布传染病疫情信息应当及时、准确。

第四章　疫情控制

第三十九条　医疗机构发现甲类传染病时，应当及时采取下列措施：

（一）对病人、病原携带者，予以隔离治疗，隔离期限根据医学检查结果确定；

（二）对疑似病人，确诊前在指定场所单独隔离治疗；

（三）对医疗机构内的病人、病原携带者、疑似病人的密切接触者，在指定场所进行医学观察和采取其他必要的预防措施。

拒绝隔离治疗或者隔离期未满擅自脱离隔离治疗的，可以由公安机关协助医疗机构采取强制隔离治疗措施。

医疗机构发现乙类或者丙类传染病病人，应当根据病情采取必要的治疗和控制传播措施。

医疗机构对本单位内被传染病病原体污染的场所、物品以及医疗废物，必须依照法律、法规的规定实施消毒和无害化处置。

第四十条　疾病预防控制机构发现传染病疫情或者接到传染病疫情报告时，应当及时采取下列措施：

（一）对传染病疫情进行流行病学调查，根据调查情况提出划定疫点、疫区的建议，对被污染的场所进行卫生处理，对密切接触者，在指定场所进行医学观察和采取其他必要的预防措施，并向卫生行政部门提出疫情控制方案；

（二）传染病暴发、流行时，对疫点、疫区进行卫生处理，向卫生行政部门提出疫情控制方案，并按照卫生行政部门的要求采取措施；

（三）指导下级疾病预防控制机构实施传染病预防、控制措施，组织、指导有关单位对传染病疫情的处理。

第四十一条　对已经发生甲类传染病病例的场所或者该场所内的特定区域的人员，所在地的县级以上

地方人民政府可以实施隔离措施，并同时向上一级人民政府报告；接到报告的上级人民政府应当即时作出是否批准的决定。上级人民政府作出不予批准决定的，实施隔离措施的人民政府应当立即解除隔离措施。

在隔离期间，实施隔离措施的人民政府应当对被隔离人员提供生活保障；被隔离人员有工作单位的，所在单位不得停止支付其隔离期间的工作报酬。

隔离措施的解除，由原决定机关决定并宣布。

第四十二条 传染病暴发、流行时，县级以上地方人民政府应当立即组织力量，按照预防、控制预案进行防治，切断传染病的传播途径，必要时，报经上一级人民政府决定，可以采取下列紧急措施并予以公告：

（一）限制或者停止集市、影剧院演出或者其他人群聚集的活动；

（二）停工、停业、停课；

（三）封闭或者封存被传染病病原体污染的公共饮用水源、食品以及相关物品；

（四）控制或者扑杀染疫野生动物、家畜家禽；

（五）封闭可能造成传染病扩散的场所。

上级人民政府接到下级人民政府关于采取前款所列紧急措施的报告时，应当即时作出决定。

紧急措施的解除，由原决定机关决定并宣布。

第四十三条 甲类、乙类传染病暴发、流行时，县级以上地方人民政府报经上一级人民政府决定，可以宣布本行政区域部分或者全部为疫区；国务院可以决定并宣布跨省、自治区、直辖市的疫区。县级以上地方人民政府可以在疫区内采取本法第四十二条规定的紧急措施，并可以对出入疫区的人员、物资和交通工具实施卫生检疫。

省、自治区、直辖市人民政府可以决定对本行政区域内的甲类传染病疫区实施封锁；但是，封锁大、中城市的疫区或者封锁跨省、自治区、直辖市的疫区，以及封锁疫区导致中断干线交通或者封锁国境的，由国务院决定。

疫区封锁的解除，由原决定机关决定并宣布。

第四十四条 发生甲类传染病时，为了防止该传染病通过交通工具及其乘运的人员、物资传播，可以实施交通卫生检疫。具体办法由国务院制定。

第四十五条 传染病暴发、流行时，根据传染病疫情控制的需要，国务院有权在全国范围或者跨省、自治区、直辖市范围内，县级以上地方人民政府有权在本行政区域内紧急调集人员或者调用储备物资，临时征用房屋、交通工具以及相关设施、设备。

紧急调集人员的，应当按照规定给予合理报酬。临时征用房屋、交通工具以及相关设施、设备的，应当依法给予补偿；能返还的，应当及时返还。

第四十六条 患甲类传染病、炭疽死亡的，应当将尸体立即进行卫生处理，就近火化。患其他传染病死亡的，必要时，应当将尸体进行卫生处理后火化或者按照规定深埋。

为了查找传染病病因，医疗机构在必要时可以按照国务院卫生行政部门的规定，对传染病病人尸体或者疑似传染病病人尸体进行解剖查验，并应当告知死者家属。

第四十七条 疫区中被传染病病原体污染或者可能被传染病病原体污染的物品，经消毒可以使用的，应当在当地疾病预防控制机构的指导下，进行消毒处理后，方可使用、出售和运输。

第四十八条 发生传染病疫情时，疾病预防控制机构和省级以上人民政府卫生行政部门指派的其他与传染病有关的专业技术机构，可以进入传染病疫点、疫区进行调查、采集样本、技术分析和检验。

第四十九条 传染病暴发、流行时，药品和医疗器械生产、供应单位应当及时生产、供应防治传染病的药品和医疗器械。铁路、交通、民用航空经营单位必须优先运送处理传染病疫情的人员以及防治传染病的药品和医疗器械。县级以上人民政府有关部门应当做好组织协调工作。

第五章 医疗救治

第五十条 县级以上人民政府应当加强和完善传染病医疗救治服务网络的建设，指定具备传染病救治

条件和能力的医疗机构承担传染病救治任务，或者根据传染病救治需要设置传染病医院。

第五十一条　医疗机构的基本标准、建筑设计和服务流程，应当符合预防传染病医院感染的要求。

医疗机构应当按照规定对使用的医疗器械进行消毒；对按照规定一次使用的医疗器具，应当在使用后予以销毁。

医疗机构应当按照国务院卫生行政部门规定的传染病诊断标准和治疗要求，采取相应措施，提高传染病医疗救治能力。

第五十二条　医疗机构应当对传染病病人或者疑似传染病病人提供医疗救护、现场救援和接诊治疗，书写病历记录以及其他有关资料，并妥善保管。

医疗机构应当实行传染病预检、分诊制度；对传染病病人、疑似传染病病人，应当引导至相对隔离的分诊点进行初诊。医疗机构不具备相应救治能力的，应当将患者及其病历记录复印件一并转至具备相应救治能力的医疗机构。具体办法由国务院卫生行政部门规定。

第六章　监 督 管 理

第五十三条　县级以上人民政府卫生行政部门对传染病防治工作履行下列监督检查职责：

（一）对下级人民政府卫生行政部门履行本法规定的传染病防治职责进行监督检查；

（二）对疾病预防控制机构、医疗机构的传染病防治工作进行监督检查；

（三）对采供血机构的采供血活动进行监督检查；

（四）对用于传染病防治的消毒产品及其生产单位进行监督检查，并对饮用水供水单位从事生产或者供应活动以及涉及饮用水卫生安全的产品进行监督检查；

（五）对传染病菌种、毒种和传染病检测样本的采集、保藏、携带、运输、使用进行监督检查；

（六）对公共场所和有关单位的卫生条件和传染病预防、控制措施进行监督检查。

省级以上人民政府卫生行政部门负责组织对传染病防治重大事项的处理。

第五十四条　县级以上人民政府卫生行政部门在履行监督检查职责时，有权进入被检查单位和传染病疫情发生现场调查取证，查阅或者复制有关的资料和采集样本。被检查单位应当予以配合，不得拒绝、阻挠。

第五十五条　县级以上地方人民政府卫生行政部门在履行监督检查职责时，发现被传染病病原体污染的公共饮用水源、食品以及相关物品，如不及时采取控制措施可能导致传染病传播、流行的，可以采取封闭公共饮用水源、封存食品以及相关物品或者暂停销售的临时控制措施，并予以检验或者进行消毒。经检验，属于被污染的食品，应当予以销毁；对未被污染的食品或者经消毒后可以使用的物品，应当解除控制措施。

第五十六条　卫生行政部门工作人员依法执行职务时，应当不少于两人，并出示执法证件，填写卫生执法文书。

卫生执法文书经核对无误后，应当由卫生执法人员和当事人签名。当事人拒绝签名的，卫生执法人员应当注明情况。

第五十七条　卫生行政部门应当依法建立健全内部监督制度，对其工作人员依据法定职权和程序履行职责的情况进行监督。

上级卫生行政部门发现下级卫生行政部门不及时处理职责范围内的事项或者不履行职责的，应当责令纠正或者直接予以处理。

第五十八条　卫生行政部门及其工作人员履行职责，应当自觉接受社会和公民的监督。单位和个人有权向上级人民政府及其卫生行政部门举报违反本法的行为。接到举报的有关人民政府或者其卫生行政部门，应当及时调查处理。

第七章　保 障 措 施

第五十九条　国家将传染病防治工作纳入国民经济和社会发展计划，县级以上地方人民政府将传染病防治工作纳入本行政区域的国民经济和社会发展计划。

第六十条 县级以上地方人民政府按照本级政府职责负责本行政区域内传染病预防、控制、监督工作的日常经费。

国务院卫生行政部门会同国务院有关部门，根据传染病流行趋势，确定全国传染病预防、控制、救治、监测、预测、预警、监督检查等项目。中央财政对困难地区实施重大传染病防治项目给予补助。

省、自治区、直辖市人民政府根据本行政区域内传染病流行趋势，在国务院卫生行政部门确定的项目范围内，确定传染病预防、控制、监督等项目，并保障项目的实施经费。

第六十一条 国家加强基层传染病防治体系建设，扶持贫困地区和少数民族地区的传染病防治工作。

地方各级人民政府应当保障城市社区、农村基层传染病预防工作的经费。

第六十二条 国家对患有特定传染病的困难人群实行医疗救助，减免医疗费用。具体办法由国务院卫生行政部门会同国务院财政部门等部门制定。

第六十三条 县级以上人民政府负责储备防治传染病的药品、医疗器械和其他物资，以备调用。

第六十四条 对从事传染病预防、医疗、科研、教学、现场处理疫情的人员，以及在生产、工作中接触传染病病原体的其他人员，有关单位应当按照国家规定，采取有效的卫生防护措施和医疗保健措施，并给予适当的津贴。

第八章 法律责任

第六十五条 地方各级人民政府未依照本法的规定履行报告职责，或者隐瞒、谎报、缓报传染病疫情，或者在传染病暴发、流行时，未及时组织救治、采取控制措施的，由上级人民政府责令改正，通报批评；造成传染病传播、流行或者其他严重后果的，对负有责任的主管人员，依法给予行政处分；构成犯罪的，依法追究刑事责任。

第六十六条 县级以上人民政府卫生行政部门违反本法规定，有下列情形之一的，由本级人民政府、上级人民政府卫生行政部门责令改正，通报批评；造成传染病传播、流行或者其他严重后果的，对负有责任的主管人员和其他直接责任人员，依法给予行政处分；构成犯罪的，依法追究刑事责任：

（一）未依法履行传染病疫情通报、报告或者公布职责，或者隐瞒、谎报、缓报传染病疫情的；

（二）发生或者可能发生传染病传播时未及时采取预防、控制措施的；

（三）未依法履行监督检查职责，或者发现违法行为不及时查处的；

（四）未及时调查、处理单位和个人对下级卫生行政部门不履行传染病防治职责的举报的；

（五）违反本法的其他失职、渎职行为。

第六十七条 县级以上人民政府有关部门未依照本法的规定履行传染病防治和保障职责的，由本级人民政府或者上级人民政府有关部门责令改正，通报批评；造成传染病传播、流行或者其他严重后果的，对负有责任的主管人员和其他直接责任人员，依法给予行政处分；构成犯罪的，依法追究刑事责任。

第六十八条 疾病预防控制机构违反本法规定，有下列情形之一的，由县级以上人民政府卫生行政部门责令限期改正，通报批评，给予警告；对负有责任的主管人员和其他直接责任人员，依法给予降级、撤职、开除的处分，并可以依法吊销有关责任人员的执业证书；构成犯罪的，依法追究刑事责任：

（一）未依法履行传染病监测职责的；

（二）未依法履行传染病疫情报告、通报职责，或者隐瞒、谎报、缓报传染病疫情的；

（三）未主动收集传染病疫情信息，或者对传染病疫情信息和疫情报告未及时进行分析、调查、核实的；

（四）发现传染病疫情时，未依据职责及时采取本法规定的措施的；

（五）故意泄露传染病病人、病原携带者、疑似传染病病人、密切接触者涉及个人隐私的有关信息、资料的。

第六十九条 医疗机构违反本法规定，有下列情形之一的，由县级以上人民政府卫生行政部门责令改正，通报批评，给予警告；造成传染病传播、流行或者其他严重后果的，对负有责任的主管人员和其他直接责任人员，依法给予降级、撤职、开除的处分，并可以依法吊销有关责任人员的执业证书；构成犯罪的，依法追究

刑事责任：

（一）未按照规定承担本单位的传染病预防、控制工作、医院感染控制任务和责任区域内的传染病预防工作的；

（二）未按照规定报告传染病疫情，或者隐瞒、谎报、缓报传染病疫情的；

（三）发现传染病疫情时，未按照规定对传染病病人、疑似传染病病人提供医疗救护、现场救援、接诊、转诊的，或者拒绝接受转诊的；

（四）未按照规定对本单位内被传染病病原体污染的场所、物品以及医疗废物实施消毒或者无害化处置的；

（五）未按照规定对医疗器械进行消毒，或者对按照规定一次使用的医疗器具未予销毁，再次使用的；

（六）在医疗救治过程中未按照规定保管医学记录资料的；

（七）故意泄露传染病病人、病原携带者、疑似传染病病人、密切接触者涉及个人隐私的有关信息、资料的。

第七十条　采供血机构未按照规定报告传染病疫情，或者隐瞒、谎报、缓报传染病疫情，或者未执行国家有关规定，导致因输入血液引起经血液传播疾病发生的，由县级以上人民政府卫生行政部门责令改正，通报批评，给予警告；造成传染病传播、流行或者其他严重后果的，对负有责任的主管人员和其他直接责任人员，依法给予降级、撤职、开除的处分，并可以依法吊销采供血机构的执业许可证；构成犯罪的，依法追究刑事责任。

非法采集血液或者组织他人出卖血液的，由县级以上人民政府卫生行政部门予以取缔，没收违法所得，可以并处十万元以下的罚款；构成犯罪的，依法追究刑事责任。

第七十一条　国境卫生检疫机关、动物防疫机构未依法履行传染病疫情通报职责的，由有关部门在各自职责范围内责令改正，通报批评；造成传染病传播、流行或者其他严重后果的，对负有责任的主管人员和其他直接责任人员，依法给予降级、撤职、开除的处分；构成犯罪的，依法追究刑事责任。

第七十二条　铁路、交通、民用航空经营单位未依照本法的规定优先运送处理传染病疫情的人员以及防治传染病的药品和医疗器械的，由有关部门责令限期改正，给予警告；造成严重后果的，对负有责任的主管人员和其他直接责任人员，依法给予降级、撤职、开除的处分。

第七十三条　违反本法规定，有下列情形之一，导致或者可能导致传染病传播、流行的，由县级以上人民政府卫生行政部门责令限期改正，没收违法所得，可以并处五万元以下的罚款；已取得许可证的，原发证部门可以依法暂扣或者吊销许可证；构成犯罪的，依法追究刑事责任：

（一）饮用水供水单位供应的饮用水不符合国家卫生标准和卫生规范的；

（二）涉及饮用水卫生安全的产品不符合国家卫生标准和卫生规范的；

（三）用于传染病防治的消毒产品不符合国家卫生标准和卫生规范的；

（四）出售、运输疫区中被传染病病原体污染或者可能被传染病病原体污染的物品，未进行消毒处理的；

（五）生物制品生产单位生产的血液制品不符合国家质量标准的。

第七十四条　违反本法规定，有下列情形之一的，由县级以上地方人民政府卫生行政部门责令改正，通报批评，给予警告，已取得许可证的，可以依法暂扣或者吊销许可证；造成传染病传播、流行以及其他严重后果的，对负有责任的主管人员和其他直接责任人员，依法给予降级、撤职、开除的处分，并可以依法吊销有关责任人员的执业证书；构成犯罪的，依法追究刑事责任：

（一）疾病预防控制机构、医疗机构和从事病原微生物实验的单位，不符合国家规定的条件和技术标准，对传染病病原体样本未按照规定进行严格管理，造成实验室感染和病原微生物扩散的；

（二）违反国家有关规定，采集、保藏、携带、运输和使用传染病菌种、毒种和传染病检测样本的；

（三）疾病预防控制机构、医疗机构未执行国家有关规定，导致因输入血液、使用血液制品引起经血液传播疾病发生的。

第七十五条　未经检疫出售、运输与人畜共患传染病有关的野生动物、家畜家禽的，由县级以上地方人

民政府畜牧兽医行政部门责令停止违法行为，并依法给予行政处罚。

第七十六条 在国家确认的自然疫源地兴建水利、交通、旅游、能源等大型建设项目，未经卫生调查进行施工的，或者未按照疾病预防控制机构的意见采取必要的传染病预防、控制措施的，由县级以上人民政府卫生行政部门责令限期改正，给予警告，处五千元以上三万元以下的罚款；逾期不改正的，处三万元以上十万元以下的罚款，并可以提请有关人民政府依据职责权限，责令停建、关闭。

第七十七条 单位和个人违反本法规定，导致传染病传播、流行，给他人人身、财产造成损害的，应当依法承担民事责任。

第九章 附 则

第七十八条 本法中下列用语的含义：

（一）传染病病人、疑似传染病病人：指根据国务院卫生行政部门发布的《中华人民共和国传染病防治法规定管理的传染病诊断标准》，符合传染病病人和疑似传染病病人诊断标准的人。

（二）病原携带者：指感染病原体无临床症状但能排出病原体的人。

（三）流行病学调查：指对人群中疾病或者健康状况的分布及其决定因素进行调查研究，提出疾病预防控制措施及保健对策。

（四）疫点：指病原体从传染源向周围播散的范围较小或者单个疫源地。

（五）疫区：指传染病在人群中暴发、流行，其病原体向周围播散时所能波及的地区。

（六）人畜共患传染病：指人与脊椎动物共同罹患的传染病，如鼠疫、狂犬病、血吸虫病等。

（七）自然疫源地：指某些可引起人类传染病的病原体在自然界的野生动物中长期存在和循环的地区。

（八）病媒生物：指能够将病原体从人或者其他动物传播给人的生物，如蚊、蝇、蚤类等。

（九）医源性感染：指在医学服务中，因病原体传播引起的感染。

（十）医院感染：指住院病人在医院内获得的感染，包括在住院期间发生的感染和在医院内获得出院后发生的感染，但不包括入院前已开始或者入院时已处于潜伏期的感染。医院工作人员在医院内获得的感染也属医院感染。

（十一）实验室感染：指从事实验室工作时，因接触病原体所致的感染。

（十二）菌种、毒种：指可能引起本法规定的传染病发生的细菌菌种、病毒毒种。

（十三）消毒：指用化学、物理、生物的方法杀灭或者消除环境中的病原微生物。

（十四）疾病预防控制机构：指从事疾病预防控制活动的疾病预防控制中心以及与上述机构业务活动相同的单位。

（十五）医疗机构：指按照《医疗机构管理条例》取得医疗机构执业许可证，从事疾病诊断、治疗活动的机构。

第七十九条 传染病防治中有关食品、药品、血液、水、医疗废物和病原微生物的管理以及动物防疫和国境卫生检疫，本法未规定的，分别适用其他有关法律、行政法规的规定。

第八十条 本法自 2004 年 12 月 1 日起施行。

中英文名词对照索引

E

F

G

H

J

英中文名词对照索引

A

B

C

D

E

F

G

H

I

J

K

L

M

N

O

P

R

S

T

V

W

Y

Z

全国高等学校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

1. 医用高等数学／第6版
2. 医学物理学／第8版
3. 基础化学／第8版
4. 有机化学／第8版
5. 医学生物学／第8版
6. 系统解剖学／第8版
7. 局部解剖学／第8版
8. 组织学与胚胎学／第8版
9. 生物化学与分子生物学／第8版
10. 生理学／第8版
11. 医学微生物学／第8版
12. 人体寄生虫学／第8版
13. 医学免疫学／第6版
14. 病理学／第8版
15. 病理生理学／第8版
16. 药理学／第8版
17. 医学心理学／第6版
18. 法医学／第6版
19. 诊断学／第8版
20. 医学影像学／第7版
21. 内科学／第8版
22. 外科学／第8版
23. 妇产科学／第8版
24. 儿科学／第8版
25. 神经病学／第7版
26. 精神病学／第7版
27. 传染病学／第8版
28. 眼科学／第8版
29. 耳鼻咽喉头颈外科学／第8版
30. 口腔科学／第8版
31. 皮肤性病学／第8版
32. 核医学／第8版
33. 流行病学／第8版
34. 卫生学／第8版
35. 预防医学／第6版
36. 中医学／第8版
37. 医学计算机应用／第5版
38. 体育／第5版
39. 医学细胞生物学／第5版
40. 医学遗传学／第6版
41. 临床药理学／第5版
42. 医学统计学／第6版
43. 医学伦理学／第4版
44. 临床流行病学与循证医学／第4版
45. 康复医学／第5版
46. 医学文献检索与论文写作／第4版
47. 卫生法／第4版
48. 医学导论／第4版
49. 全科医学概论／第4版
50. 麻醉学／第3版
51. 急诊与灾难医学／第2版
52. 医患沟通
53. 肿瘤学概论 *

全套教材均为卫生部“十二五”规划教材

全套教材（除 * 外）均为“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

策划编辑 刘 水 窦天舒 封面设计 李 蹊 郭 淼

责任编辑 刘 水 杨 帆 版式设计 赵京津 魏红波

本书附赠网络增值服务，激活方法：

1. 注册并登录人卫医学网教育频道（edu.ipmph.com）
2. 点击进入“网络增值服务”，搜索找到本书
3. 点击“激活”并输入“激活码”

人卫医学网 教育 edu.ipmph.com PMPH 刮开上网 享受增值

ISBN 978-7-117-17120-5

定 价：62.00 元